



Sofia Cristina do Carmo Alhandra Marques

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Qualificação de Equipamentos em Indústria Farmacêutica

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Química e Bioquímica

Orientador: Engenheiro Ricardo Grilo, Garantia da Qualidade,
Laboratórios Atral,SA

Co-orientador: Maria da Ascensão Reis, Professor Catedrático,
FCT/UNL

Júri:

Presidente: Professor Doutor Mário Fernando José Eusébio

Arguente: Licenciada Ana Margarida Vilares Cepêda

Vogal: Engenheiro Ricardo Jorge Milheiro Dias Tavares Grilo



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Março, 2015

Qualificação de Equipamentos em Indústria Farmacêutica

Copyright © Sofia Cristina do Carmo Alhandra Marques, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

(Este documento está escrito sob regras do novo acordo ortográfico)

À memória do meu avô,
À minha família,
Ao meu namorado, Ricardo.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

Agradecimentos

A realização desta tese, última etapa do meu percurso académico, e as pessoas que sempre me acompanharam ao longo dos últimos 5 anos e meio permitiram-me crescer, tanto a nível pessoal como intelectual.

Quero começar por agradecer ao grupo AtralCipan, em particular ao setor da Garantia da Qualidade dos Laboratórios Atral, por me ter acolhido de braços abertos para a realização deste trabalho.

Ao meu orientador na empresa, Engenheiro Ricardo Grilo, um grande obrigado pela disponibilidade, confiança depositada em mim e por todos os conhecimentos transmitidos.

À minha orientadora na faculdade e coordenadora de curso, Professora Maria Ascensão Reis, pelos conhecimentos transmitidos ao longo dos últimos 5 anos e meio.

Ao Professor Mário Eusébio pela paciência, conhecimento e disponibilidade ao longo de todo o meu percurso académico.

A todos os colaboradores dos Laboratórios Atral que de alguma forma me apoiaram nesta aventura, em especial, à Dra. Margarida Cepêda pela disponibilidade constante e conhecimentos transmitidos, à Dra. Helena Nunes pelo carinho e boa disposição todos os dias, à Dra. Dora Pereira pela paciência e conhecimentos partilhados, ao Eng. Fernando Ferreira por se ter mostrado sempre disponível para ensinar e por nunca me ter deixado avariar um equipamento, e a todos os restantes que não referi, mas que não foram menos importantes por isso.

Ao Engenheiro Carlos Santos por me ter ajudado a ver o problema estatístico por um outro prisma, obrigada.

À Nádia Rodrigues (*pitufa-mor*), um especial obrigado por teres estado sempre presente e disponível para ajudar fosse no que fosse. Devo-te imenso. A alegria que espalhas todos os dias é contagiante, e ajudou-me muito. Sem ti tudo teria sido diferente, obrigado.

Um especial obrigado à minha colega de curso e de secretária nos Laboratórios Atral, Bruna Pereira, pela companhia, amizade e pelo apoio incondicional todos os dias nos últimos 6 meses. Em suma, por me ter aturado o meu mau feitio (raro!).

À Ágata e à Joana, por serem quem são! Por terem estado sempre comigo quando precisei e pelas palavras amigas que nunca esquecerei. Uma grande obrigado da *bianquita*!

Às minhas colegas de tese, Nádia Pedro e Miusa Coelho pela simpatia, amizade e por terem deixado sempre a porta aberta.

À TunaMaria, Tuna Feminina da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, por me ter acolhido e ajudado a crescer. Um especial agradecimento à Joana

“Delay” Santos, Sónia “Pingo” Almeida e Beatriz “Tamagochi” Vieira pelo carinho e amizade constante.

Às minhas queridas amigas, Ana e Sara, por terem sido uma constante na minha vida desde os 16 anos e pelo apoio incondicional, apesar das ausências.

À Catarina Rosa Fernandes um grande obrigado pela amizade sincera e por me teres feito gostar de mochos.

À Sara Cândido, por todas as parvoíces, músicas e aborrecimentos ao longo dos últimos anos (especialmente durante o projeto).

Ao meu namorado, Ricardo Martinho, por ter cuidado de mim de braços abertos com todo o carinho e amor (possível e imaginário!), e por me fazer acreditar que era capaz de chegar ao fim. Apesar do mau feitio, choros e incertezas, tornaste os meus dias melhores e nunca me deixaste desistir. Agradeço-te do fundo do meu coração, sem ti não seria quem sou hoje.

Por fim, e nunca menos importante, um agradecimento especial à minha família, nomeadamente, aos meus pais por terem tornado tudo possível e por fazerem de mim quem eu sou e pelo carinho e amor sempre presentes. Aos meus irmãos, por tudo o que sempre foram, sem pedir nada em troca. À minha querida avó, por me ajudar a crescer, pelas histórias e conhecimentos partilhados, pelo carinho e amor que sempre ofereceu. Sem ti, tudo teria menos sentido. Ao meu avô por me ter feito sentir especial sem nunca precisar de o dizer em voz alta.

A todos, muito obrigado!

Resumo

Assegurar a qualidade de um produto farmacêutico implica garantir a conformidade de todas as etapas, ao longo de todo o seu ciclo de vida, desde a aquisição das matérias-primas até à libertação do produto acabado, assegurando a validação dos equipamentos, instalações e processos. Quando uma indústria farmacêutica assegura a conformidade de todos os passos envolventes (e que possam influenciar o processo de fabrico) é capaz de demonstrar, perante entidades responsáveis e clientes, que os seus produtos apresentam a qualidade pré-estabelecida na autorização de introdução no mercado (AIM) e que, conseqüentemente, irão ter o desempenho pretendido.

Esta dissertação insere-se na garantia da qualidade dos Laboratórios Atral, do grupo AtralCipan, mais propriamente na qualificação de equipamentos no setor Formas Sólidas Orais Cefalosporínicas (FSO3) por forma a assegurar a qualidade dos produtos acabados produzidos.

O objetivo deste trabalho é a qualificação dos principais equipamentos existentes no setor FSO3 por forma a assegurar a qualidade dos medicamentos lá fabricados. Para a qualificação do desempenho dos equipamentos (à exceção do tamisador, compactador e detetor de metais) foram utilizados dados históricos presentes nos registos de lotes dos principais produtos do setor por forma a efetuar uma avaliação retrospectiva. Para isso efetuou-se uma análise de risco FMEA (análise do modo de falha e consequência), aos equipamentos existentes no setor, com o objetivo de estabelecer os parâmetros dos equipamentos que pudessem influenciar negativamente a qualidade do produto final.

À exceção da qualificação do desempenho da máquina de blisterar 308 PBL3, uma vez que faltavam alguns dados de lotes que ainda não tinham sido analisados pelo setor de Controlo da Qualidade, os principais equipamentos do FSO3 encontram-se atualmente qualificados.

A conclusão da qualificação dos equipamentos presentes no setor FSO3, bem como da análise de risco efetuada irá contribuir para um melhoramento da qualidade e da credibilidade do setor perante clientes e entidades responsáveis.

Palavras-chave: Qualificação, equipamentos, indústria farmacêutica, retrospectiva, análise de risco, FMEA

Abstract

Ensuring the quality of a pharmaceutical product implies the compliance of all stages, throughout its life cycle, from raw materials to delivery of the finished product, ensuring the validation of equipment, facilities and processes. When a pharmaceutical industry ensures compliance of all sequential process steps (which may affect the manufacturing process), is capable of demonstrate, to the responsible authorities and clients, that his products have the specified quality (as determined in the market introduction authorization (AIM)) and, consequently, will have the desired performance.

This work is part of the quality assurance of Atral Laboratories, belonging to the AtralCipan group, more specifically regarding the qualification of equipments in the sector Cefalosporinic Solid Oral Forms (FSO3) to assure the quality of finished products it produces.

The objective of this work is the qualification of the main equipment installed in FSO3 sector to ensure the quality of products manufactured there. For the equipment performance qualification (except for a sieve, compactor and metal detector) historical data was used, existant in master batch record of the industry's leading products, in order to make a retrospective assessment. For this we performed an FMEA (failure mode and effects analysis) risk analysis to existing equipment in the industry, in order to highlight the parameters of equipment that could negatively influence the quality of the final product.

Except for the qualification of the performance of blistering machine 308PBL3, since some of data is missing regarding lots that haven't been analysed yet by the Quality Control industry, the main FSO3 equipment are actually qualified.

The conclusion with success of the qualification of main equipment in FSO3 sector, as well as the risk analysis performed, will contribute to the improvement of the quality of the FSO3 sector products, concerning costumers and responsible entities.

Keywords: Qualification, equipments, pharmaceutical industry, retrospective, risk analysis, FMEA

Índice

1. Introdução	1
1.1. Enquadramento e Motivação	1
1.2. Grupo AtralCipan	2
1.2.1. Laboratórios Atral, SA	2
1.3. Qualidade na Indústria Farmacêutica.....	3
1.3.1. Boas Práticas de Fabrico (GMP)	5
1.3.2. Gestão e Análise de Risco	6
1.3.2.1. FMEA.....	8
1.4. Conceito Quality by Design (QbD)	11
1.5. Conceito In-Process Control (IPC)	12
1.6. Qualificações e Validações	13
1.6.1. Etapas de uma Qualificação.....	13
1.6.2. Tipos de Validação.....	14
1.7. CEP - Controlo estatístico do Processo	15
1.7.1. Cartas de Controlo	16
1.7.1.1 Cartas de Controlo de variáveis	17
1.7.1.2 Cartas de Controlo de atributos.....	17
1.7.2. Capacidade do Processo	19
1.7.2.1 Índices de Capacidade do Processo	19
2 Metodologia	21
2.1. Recolha e Análise de Documentação.....	21
2.2. Processo de Qualificação.....	22
2.2.1. Qualificação de Instalação	23
2.2.2. Qualificação de Operação	24
2.2.3. Análise de Risco e Qualificação de Performance	24
3 Trabalho Desenvolvido.....	31
3.1. Friabilómetro <i>Electrolab</i> , modelo <i>EF-2W</i>	31
3.1.1. Qualificação de Instalação	33
3.1.2. Qualificação de Operação	35
3.1.3. Qualificação de Performance	36
3.1.4. Resultados e Discussão.....	36
3.2. Tamisador Russell Sieve.....	37
3.2.1. Qualificação de Instalação	38

3.2.2. Qualificação de Operação	40
3.2.3. Qualificação Performance	41
3.2.4. Resultados e Discussão	42
3.3. Misturador Bicónico 303 PS11	46
3.3.1. Qualificação de Instalação	49
3.3.2. Qualificação de Operação	50
3.3.3. Qualificação Performance	51
3.3.4. Resultados e Discussão	53
3.4. Compactadora 303 PC3.....	56
3.4.1. Qualificação de Instalação	58
3.4.2. Qualificação de Operação	59
3.4.3. Qualificação Performance	60
3.4.4. Resultados e Discussão	63
3.5. Máquina de Comprimir	66
3.5.1. Máquina de Comprimir 303 PT1.....	67
3.5.1.1 Qualificação de Instalação	68
3.5.1.2 Qualificação de Operação	69
3.5.1.3 Qualificação Performance	70
3.5.1.4 Resultados e Discussão	71
3.5.2. Máquina de Comprimir 303 PT4.....	80
3.5.2.1 Qualificação de Instalação	81
3.5.2.2 Qualificação de Operação	83
3.5.2.3 Qualificação Performance	83
3.5.2.4 Resultados e Discussão	84
3.6. Bacias de Revestimento	89
3.6.1 Qualificação de Instalação	92
3.6.2 Qualificação de Operação	93
3.6.3 Qualificação Performance	95
3.6.4 Resultados e Discussão	98
3.7. Máquina de Blisterar	101
3.7.1 Qualificação de Instalação	103
3.7.2 Qualificação de Operação	105
3.7.3 Qualificação Performance	106
3.7.4 Resultados e Discussão	109
3.8. Detetor de Metais.....	112
3.8.1 Qualificação de Instalação	114
3.8.2 Qualificação de Operação	115

3.8.3	Qualificação Performance	116
3.8.4	Resultados e Discussão	117
4.	Conclusões e Trabalho Futuro	121
5.	Referências Bibliográficas	123
6.	Anexos	127

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Escala de Severidade (adaptado de [16])	9
Tabela 1.2 - Escala de probabilidade de ocorrência (adaptado de [16])	10
Tabela 1.3 - Escala de capacidade de detecção (adaptado de [16])	10
Tabela 1.4 - Exemplos de testes IPC (in-process control) [22].....	12
Tabela 1.5 - Limites de Controlo para cartas de controlo de variáveis	17
Tabela 1.6 - Limites de Controlo para cartas de controlo de atributos [28]	18
Tabela 1.7 - Interpretações possíveis para os índices de capacidade do processo	20
Tabela 2.1 - Pontuações dos parâmetros Ocorrência (O), Severidade (S) e Detecção (D)	26
Tabela 2.2 - Valores de m e n para cada produto analisado estatisticamente	27
Tabela 2.3 - Limites de Especificação dos ensaios IPC para o Produto Cliente A	28
Tabela 2.4 - Limites de Especificação dos ensaios IPC para o produto D	29
Tabela 2.5 - Limites de Especificação dos ensaios IPC para o Produto Cliente B	29
Tabela 3.1 - Resultados dos ensaios de Friabilidade	36
Tabela 3.2 - Análise de risco FMEA para o Tamisador Russell Sieve	41
Tabela 3.3 – Resultados dos ensaios de retenção de contaminantes no tamisador 303 SG10M	46
Tabela 3.4 - Cargas máximas a colocar no misturador biconico de acordo com as densidades do produto	48
Tabela 3.5 - Análise de risco FMEA para o Misturador Biconico 303 PS11	51
Tabela 3.6 - Valores de doseamento de substância ativa e coeficiente de variação	52
Tabela 3.7 - Valores obtidos para média, desvio padrão, valor máximo e mínimo para as densidades inicial e batida do produto cliente A	53
Tabela 3.8- Valores obtidos da média e CV nos três produtos (misturador biconico).....	54
Tabela 3.9 - Análise de Risco FMEA para a compactadora de rolos 303 PC3	61
Tabela 3.10 - Valores dos parâmetros do equipamento nos ensaios de alteração da velocidade do parafuso sem-fim.....	63
Tabela 3.11 - Valores dos parâmetros do equipamento nos ensaios de alteração da força de compactação	63
Tabela 3.12 – Espessura da placa de compactado nos ensaios de alteração da velocidade do parafuso sem-fim.....	65

Tabela 3.13 – Análise de risco FMEA para as máquinas de comprimir 303 PT1 e 303 PT4.....	70
Tabela 3.14 - Parâmetros carta de controlo da média do peso de 10 comprimidos do produto cliente A.....	72
Tabela 3.15 - Parâmetros carta de controlo dos pesos individuais do produto cliente A	73
Tabela 3.16 - Parâmetros carta de controlo da espessura do produto cliente A.....	74
Tabela 3.17- Parâmetros da carta de controlo da média das durezas do produto cliente A (após estabilização processual)	76
Tabela 3.18 – Parâmetros da Desagregação do produto cliente A	77
Tabela 3.19 - Parâmetros da Friabilidade do produto cliente A.....	78
Tabela 3.20 - Critérios de aceitação aplicados ao processo fabrico do produto cliente A	79
Tabela 3.21 - Resultados do início, meio e fim da compressão (validação processo do produto cliente A).....	79
Tabela 3.22 - Tratamento estatístico dos resultados dos 3 lotes (validação processo do produto cliente A).....	80
Tabela 3.23 - Parâmetros da carta de controlo da média do peso de 10 comprimidos Produto D	84
Tabela 3.24 - Parâmetros da carta de controlo da média dos pesos individuais do Produto D ..	85
Tabela 3.25 - Parâmetros da carta de controlo da espessura do Produto D	86
Tabela 3.26 - Parâmetros da carta de controlo da média da dureza do Produto D	87
Tabela 3.27 - Parâmetros da desagregação do Produto D	88
Tabela 3.28 - Cargas máximas a colocar nas bacias de revestimento, de acordo com as densidades dos produtos	91
Tabela 3.29 - Análise de risco FMEA para Bacias de Revestimento 303 PD9 e 303 PD12	96
Tabela 3.30 – Especificação definida para Desagregação e Dissolução para o produto cliente A	97
Tabela 3.31 – Especificação da Massa média e uniformidade de massa do produto cliente A ..	98
Tabela 3.32 – Resultados massa média e uniformidade de massa dos comprimidos do produto cliente A, revestidos	100
Tabela 3.33 – Resultado do índice de capacidade do processo para a massa média	100
Tabela 3.34 - Análise de risco FMEA para a máquina de blisterar 308 PBL3.....	107
Tabela 3.35 –Materiais utilizados nos produtos estudados	108

Tabela 3.36 – Temperaturas de formação do alvéolo e de selagem de acordo com o produto	108
Tabela 3.37 - Análise de risco FMEA para Detetor de Metais 303 PDM2M.....	117
Tabela 4.1- Resumo do trabalho efetuado.....	122

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Organograma do Grupo AtralCipan [1]	2
Figura 1.2: Secções dos Laboratórios Atral, SA.	3
Figura 1.3 - Processo de Gestão de Riscos (adaptado de [15])	7
Figura 1.4 - Fases genéricas de uma Validação (adaptado de [25])	13
Figura 3.1: Dimensões especificadas para o aparelho de medição de friabilidade (Retirado de: European Pharmacopoeia, 2011) [32]	32
Figura 3.2 - Friabilómetro Electrolab modelo EF-2W	33
Figura 3.3- Variações da abertura das malhas em função do diâmetro dos fios do tamis	38
Figura 3.4 - Tamisador Russell Sieve 303 SG10M	38
Figura 3.5 - Peneira Vibratória Retsch AS200 digit	42
Figura 3.6 - Resultados dos ensaios de tamanho de partícula para as três tamisações	44
Figura 3.7 - Contaminantes utilizados nos ensaios de retenção para o tamisador 303 SG10M	45
Figura 3.8 - Esquema ilustrativo da mistura perfeita (lado esquerdo) e de uma mistura aleatória (lado direito)	47
Figura 3.9 - Esquema ilustrativo de um misturador bicónico	47
Figura 3.10 - Misturador Bicónico 303 PS11	48
Figura 3.11 - Locais de amostragem para o ensaio de Doseamento de substância ativa (misturador bicónico)	52
Figura 3.12 - Resultados das Densidades Inicial e batida do produto cliente A	53
Figura 3.13 - Resultados do Doseamento de substância ativa para produto cliente A e produto cliente B (cápsulas e suspensão oral) (misturador bicónico)	55
Figura 3.14 - Esquema das unidades funcionais da compactadora de rolos 303 PC3	57
Figura 3.15 - Compactadora de rolos 303 PC3	58
Figura 3.16 - Valores de densidade aparente e batida obtidos nos ensaios de alteração de velocidade do parafuso sem-fim	64
Figura 3.17 - Valores de densidade aparente e batida obtidos nos ensaios de alteração de força de compactação	65
Figura 3.18 - Etapas do processo de compressão	66
Figura 3.19 – Máquina de Comprimir 303 PT1	67
Figura 3.20- Carta de Controlo da média do peso médio do produto cliente A	72

Figura 3.21 - Carta de controlo da média dos pesos individuais do produto cliente A.....	73
Figura 3.22 - Carta de controlo da média da espessura do produto cliente A	74
Figura 3.23 - Carta de controlo da média das durezas do produto cliente A	75
Figura 3.24 - Carta de controlo da média das durezas de produto cliente A (após estabilização processual)	76
Figura 3.25 - Controlo da média da Desagregação do produto cliente A.....	77
Figura 3.26 – Controlo da média da friabilidade do produto cliente A	78
Figura 3.27 - Máquina de comprimir 303 PT4.....	81
Figura 3.28 - Carta de Controlo da média do peso 10 comprimidos do Produto D	84
Figura 3.29 - Carta de controlo da média dos pesos individuais do Produto D.....	85
Figura 3.30 - Carta de controlo da média da espessura do Produto D	86
Figura 3.31 - Carta de controlo da média da dureza do Produto D	87
Figura 3.32 - Controlo da média de desagregação do Produto D	88
Figura 3.33 - Bacias de Revestimento 303 PD9 e 303 PD12	90
Figura 3.34 – Controlo da Desagregação dos comprimidos revestidos do produto cliente A	98
Figura 3.35 – Dissolução média dos comprimidos revestidos do produto cliente A, ao fim de 15 e 45 minutos	99
Figura 3.36- Etapas de formação de um blister, adaptado de [44].....	101
Figura 3.37 - Máquina de Blisteragem Marchesini 308 PBL3.....	103
Figura 3.38 - Controlo da média da temperatura de formação do alvéolo (produto cliente A) .	109
Figura 3.39 - Controlo da média da temperatura de selagem (produto cliente A).....	110
Figura 3.40 - Controlo da média da temperatura de formação alvéolo (Produto D).....	111
Figura 3.41 - Controlo da média da temperatura de selagem (Produto D).....	111
Figura 3.42 - Controlo da compensação do produto.....	113
Figura 3.43 - Compensação do produto com sinais dos principais contaminantes metálicos .	113
Figura 3.44 – Detetor de Metais 303 PDM2M.....	114
Figura 3.45 - Padrões existentes para o detetor de metais	118
Figura 3.46 - Amostras de contaminantes utilizados	118
Figura 3.47 - Medidas da passagem de materiais	119
Figura 6.1 - Fatores para construção das cartas de controlo de variáveis	127

Lista de Símbolos, Abreviaturas e Siglas

AIM	Autorização de introdução no mercado
AV	Valor aceitável, do inglês acceptance value
CE	Certificado de Conformidade Europeia
CEP	Controlo estatístico do processo
Cp	Índice de Capacidade de processo
Cpk	Índice de Desempenho
CV	Coeficiente de variação
EP	Farmacopeia Europeia, do inglês European Pharmacopoeia
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FLP	Formas Líquidas e Pastosas
FMEA	Análise do modo falha e consequência, do inglês Failure mode and effects analysis
FSO1	Formas Sólidas Orais Gerais
FSO2	Formas Sólidas Orais Penicilínicas
FSO3	Formas Sólidas Orais Cefalosporínicas
FTA	Análise de árvore de falhas, do inglês Fault Tree Analysis
GMP	Boas práticas de fabrico, do inglês Good Manufacturing Practices
HAZOP	Análise de perigos operacionais, do inglês Hazard and Operability Study
HPLC	Cromatografia líquida de alta frequência, do inglês High-performance liquid chromatography
ICH	International Conference on Harmonisation
INJ.2 UP	Injectável 2 Unidade Penicilínica
INJ.3 UC	Injectável 3 Unidade Cefalosporínica
IPC	In-process Control
ISO	International Organization for Standardization

LC	Limite central
LED	Light-emitting diode
LIC	Limite inferior de controlo
LIE	Limite inferior de especificação
LSC	Limite superior de controlo
LSE	Limite superior de especificação
PMV	Plano mestre de Validação
QbD	Quality by Design
QD	Qualificação do Desenho, do inglês Design Qualification
QI	Qualificação de Instalação, do inglês Installation Qualification
QO	Qualificação de Operação, do inglês Operational Qualification
QP	Qualificação de Desempenho, do inglês Performance Qualification
RPN	Número prioritário de risco, do inglês Risk Priority Number
SA	Sociedade Anónima
SGPS	Sociedades Gestoras de Participações Sociais
SGQ	Sistema de Garantia da Qualidade
UE	União Europeia
UN	Unidades



Introdução

1.1. Enquadramento e Motivação

Esta dissertação contempla um estudo aprofundado acerca do correto funcionamento de equipamentos utilizados na produção de formas sólidas orais. É da responsabilidade da Garantia da Qualidade assegurar que os equipamentos, utilizados pela produção, se encontram qualificados, reduzindo desta forma a possibilidade de rejeição de lotes, devido ao funcionamento deficiente dos equipamentos.

A necessidade de garantir e assegurar, *a priori*, a qualidade de um produto farmacêutico ao longo de todo o seu ciclo de vida, tem sido uma realidade na Indústria farmacêutica. Garantindo a conformidade de todos os passos, parâmetros, instrumentos e equipamentos que pertencem a um dado processo de fabrico, confere à empresa a comprovação de que o medicamento foi produzido de acordo com os requisitos pré estabelecidos e que terá, consequentemente, o desempenho pretendido.

O objetivo deste trabalho é a qualificação dos principais equipamentos existentes no setor FSO3 por forma a comprovar/assegurar a qualidade dos medicamentos lá fabricados. Uma vez que estes equipamentos se encontram atualmente em utilização, a qualificação do seu desempenho será retrospectiva através da análise de dados históricos presentes em registos de lote dos diversos produtos do setor. Por forma a determinar quais os parâmetros a estudar para avaliar o desempenho dos equipamentos, será efetuada uma análise de risco, com vista no impacto que esses mesmos parâmetros poderão ter na qualidade do produto final.

A conclusão da qualificação dos equipamentos presentes no setor FSO3, bem como da análise de risco efetuada irá contribuir para um melhoramento da qualidade e da credibilidade do setor perante clientes e entidades responsáveis.

1.2. Grupo AtralCipan

No final da 2ª guerra mundial todos os mercados sofriam necessidades, e o farmacêutico não era exceção. Inicialmente a Atral era constituída por uma única farmácia num bairro de Lisboa que, graças às oportunidades criadas pelo período pós-guerra, conseguiu se desenvolver contratando novos técnicos à medida que as suas vendas aumentavam.

Nos anos 50 as necessidades de matérias-primas no mundo farmacêutico eram cada vez maiores, o que proporcionou a construção de instalações próprias. Em 1958, as novas instalações fabris do Atral são aprovadas pela FDA, e iniciam-se as exportações de produtos para os EUA.

Em 1963 torna-se possível a produção de antibióticos pela empresa, através da conclusão de um novo complexo fabril, Cipan. Dois anos depois, o complexo é também aprovado pela FDA.

Com a revolução dos cravos, em Portugal, aparecem novos complexos (como a PRINMON em 1981) e novos projetos.

Atualmente, o grupo farmacêutico AtralCipan é constituído por diversas empresas que pertencem à sociedade Beirafina SGPS,SA.:

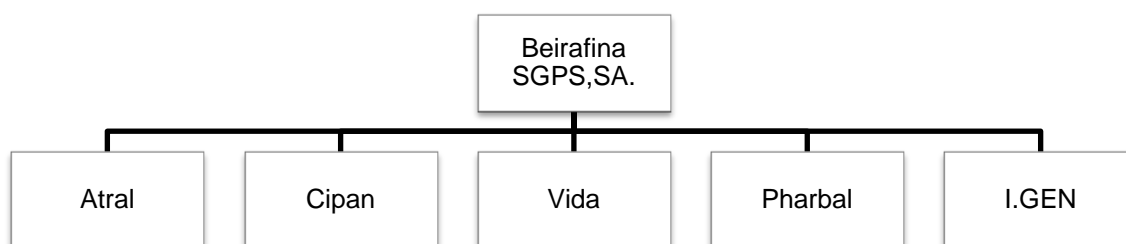


Figura 1.1 - Organograma do Grupo AtralCipan [1]

Nos dias de hoje, a AtralCipan é o grupo químico-farmacêutico que integra o desenvolvimento e produção de fármacos com o desenvolvimento e produção de princípios ativos, tendo em vista a produção de produtos de qualidade que contribuam para melhorar a qualidade de vida. No ano 2012, foi considerada a quarta maior exportadora de produtos farmacêuticos sendo os seus principais mercados os EUA, a UE, o Japão e a Venezuela [2][3].

Em 2015 o objetivo do grupo AtralCipan é ser o maior e o melhor grupo químico-farmacêutico português do mercado nacional e internacional, sendo igualmente reconhecido como parceiro científico, tecnológico e comercial de excelência [1].

1.2.1. Laboratórios Atral, SA

Há mais de seis décadas que o Atral se dedica ao desenvolvimento de vários produtos baseados na alta qualidade por forma a corresponder às necessidades dos seus clientes,

tendo sempre em consideração os requisitos das Boas Práticas de Fabrico (GMP) mais especificamente das Eudralex 2008 (GMP europeias). A Garantia da Qualidade tem a responsabilidade de implementar um sistema da qualidade que garanta o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico (GMP). Todos os procedimentos, registos e instruções foram concebidos por forma a assegurar que os produtos são obtidos segundo padrões de referência, e portanto, que são de qualidade.

Produtos antibacterianos, para o aparelho digestivo, respiratório e sistema nervoso, são alguns exemplos do que este grupo tem desenvolvido com o passar dos anos.

As instalações são atualmente compostas por dois edifícios: o edifício 10 e o edifício 25 (vide Figura 1.2). O edifício 10 é subdividido por quatro secções: Formas Líquidas e Pastosas, FLP, para produção de xaropes, pomadas e afins; Formas Sólidas Orais Gerais (FSO1) para produção de cápsulas, comprimidos e saquetas; Formas Sólidas Orais Cefalosporínicas (FSO3) para produção de comprimidos, cápsulas e pós Cefalosporínicos e por fim o Injetável 3 (INJ.3 UC) para produção estéril de ampolas injetáveis e pós cefalosporínicos.

O edifício 25 é subdividido em duas secções: Formas Sólidas Orais Penicilínicas (FSO2) e Injetável 2 (INJ.2 UP) que, tal como acontece no edifício 10, servem para produção de pós e comprimidos penicilínicos, e para produção estéril de ampolas injetáveis e pós penicilínicos, respetivamente.

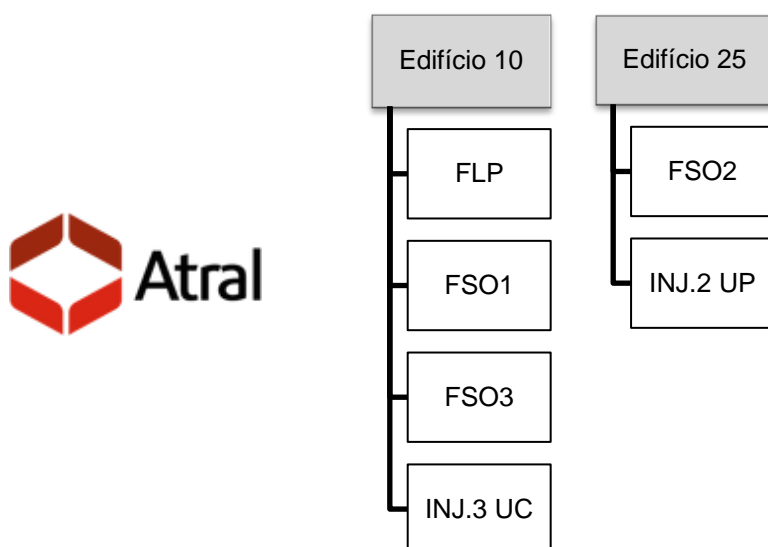


Figura 1.2: Secções dos Laboratórios Atral, SA.

1.3. Qualidade na Indústria Farmacêutica

Numa Indústria Farmacêutica é importante entender que as características que são relevantes para a qualidade de um determinado medicamento devem ser mantidas ao longo de todo o seu processo de fabrico, pois só assim se garante que este tem o efeito pretendido, é seguro para o doente e próprio para o mercado.

O conceito de qualidade apresentado pela Norma ISO 9000:2000 é referido como um conjunto de características de um produto, processo, ou até mesmo de um equipamento, que proporcionam a capacidade de satisfazer requisitos/necessidades de carácter implícito ou obrigatório [4].

Deste modo, a garantia de qualidade é o conjunto de todas as medidas que garantem a qualidade e a conformidade exigida para um determinado produto, matéria-prima, equipamento e/ou processo, tendo em conta o fim a que se destina e nunca pondo de lado o cumprimento das exigências regulamentares [5]. Independentemente de ser o sector farmacêutico a produzir um medicamento, a responsabilidade da qualidade do mesmo é partilhada por todas as partes envolvidas, desde fornecedores, distribuidores e farmácias, até chegar ao consumidor final. Para além de influenciar negativamente a reputação e credibilidade da empresa, a falta de qualidade pode dar origem a reclamações, recolha de produto do mercado, ações judiciais e quebra de vendas, que conduzem a custos extra para a mesma [6][7].

Para atingir o conceito de qualidade deve existir um sistema de Garantia de Qualidade (SGQ) bem implementado e que englobe uma gestão das Boas Práticas de Fabrico (GMP) e uma Análise e Controlo de Riscos. Assim, assegura-se que um medicamento é adequado para o fim pretendido e que, caso haja um desvio (por exemplo, na produção), são investigadas e esclarecidas as suas causas e que, caso se justifique, são tomadas medidas corretivas [6].

Atualmente, a necessidade de certificação de qualidade e a gestão da mesma representam o dia-a-dia de uma Indústria Farmacêutica. A certificação de qualidade consiste em assegurar que um determinado medicamento ou processo está de acordo com as especificações e requisitos pré-estabelecidos, e que portanto, tem qualidade para o fim a que se destina [8]. A cada 3 anos (no mínimo) as indústrias farmacêuticas são inspecionadas pelo INFARMED (no caso de Portugal) que avalia o cumprimento das GMP, emitindo um certificado de cumprimento das mesmas juntamente com a respetiva autorização de fabrico. Esta autorização de fabrico é reconhecida a nível europeu.

Um SGQ que seja apropriado para a fabricação de medicamentos deve assegurar certos pontos tais como [6]:

- Os medicamentos são produzidos e desenvolvidos tendo em consideração e cumprindo os requisitos das GMP;
- Para além de controlos de processo, calibrações e validações, todos os controlos necessários nos produtos intermediários (In-process control, IPC), matérias-primas e produto final devem ser realizados;
- O conhecimento sobre o produto ou sobre o processo em si deve ser tido em conta e utilizado em todas as fases da produção de um medicamento;
- Devem estar definidas as responsabilidades da administração descrevendo cargos e respetivas funções;

- Qualquer desvio significativo deve ser registado na sua totalidade e investigado com o objetivo de determinar a causa e, por fim, caso seja aplicável, devem ser implementadas ações corretivas e/ou preventivas;
- Os medicamentos devem ser armazenados, distribuídos e manuseados de forma a garantir que a qualidade do mesmo se mantém durante o respetivo prazo de validade;
- Existem procedimentos de auto-inspeção e auditoria que determinarão a aplicabilidade e eficácia do sistema de garantia da qualidade em vigor;
- Os medicamentos apenas estarão disponíveis no mercado quando houver certificação que cada lote de produção foi produzido e controlado em conformidade com os requisitos da Autorização de Introdução no Mercado.

1.3.1. Boas Práticas de Fabrico (GMP)

As GMP são a parte do sistema de garantia da qualidade que garante que os medicamentos são produzidos e controlados de acordo com a sua especificação e com os padrões de qualidade apropriados para a sua utilização [8]. Estas diretivas representam padrões mínimos necessários para que os medicamentos produzidos por uma indústria farmacêutica obtenham autorização para entrarem no mercado, isto é, para que sejam comercializados.

Um sistema de Garantia de Qualidade adequado para a produção de medicamentos e que englobe as GMP deve assegurar que [6]:

- Os processos de fabrico de um fármaco devem estar definidos e serem regularmente revistos;
- Os processos de fabrico devem ser capazes de produzir medicamentos que seguem o padrão de qualidade exigido, estando em concordância com as suas especificações;
- Todos os passos considerados críticos no processo de fabrico/produção e todas as alterações aplicadas ao mesmo, devem ser validados pelo sector de Garantia da Qualidade;
- As instalações devem ser adequadas à sua finalidade, e portanto, ao processo do medicamento em causa;
- Todos os equipamentos são adequados e qualificados para a sua finalidade;
- Todos os materiais (matérias-primas, produtos, equipamentos, etc.) devem apresentar identificação correta (como os rótulos e placas de identificação);
- Os procedimentos e instruções são previamente aprovadas e devem estar de acordo com o SGQ implementado;
- É imprescindível que o pessoal envolvido em qualquer fase da produção de um medicamento seja qualificado e treinado para tal;

- Deve haver registo de todas as fases de obtenção de um fármaco, incluindo a respetiva distribuição, desta forma é possível ter acesso a informações de qualquer ponto de fabrico, caso seja necessário;
- Qualquer tipo de queixas de clientes sobre a qualidade dos produtos devem ser avaliadas e encontradas as possíveis causas desses defeitos. Posteriormente devem ser tomadas medidas de melhoria, de forma a não ocorrerem reincidências.

Os medicamentos que não tenham sido produzidos de acordo com as GMP são considerados não conformes e não são autorizados a entrar no mercado [6][9].

Tal como foi anteriormente referido, todas as instalações e equipamentos têm que cumprir e corresponder à respetiva funcionalidade. Desta forma consegue-se garantir que um determinado produto farmacêutico manteve as suas características intrínsecas ao longo de todo o seu ciclo de vida, isto é, garante-se a qualidade do mesmo. Deste modo, para se conseguir garantir que todas as instalações e equipamentos estão conforme o esperado, as GMP referem alguns pontos que devem ser cumpridos tais como: as operações de manutenção e/ou reparação dos mesmos não deve apresentar qualquer tipo de risco para a qualidade dos medicamentos; os equipamentos devem ser instalados de forma a serem facilmente limpos, para que se possa minimizar ao máximo o risco de contaminação cruzada que influencia a qualidade do fármaco; os equipamentos devem ser limpos seguindo instruções detalhadas e posteriormente armazenados de forma a manter a condição de limpeza; as partes do equipamento utilizado que possam entrar em contacto com o produto não devem ser reativas; todos os equipamentos de medição (como as balanças de pesagem) devem ser calibrados com alguma periodicidade, e devem ser utilizados considerando sempre o seu alcance e precisão; as tubagens fixas existentes devem estar com identificação do composto que lá passa e, quando aplicável, a direção do fluxo; qualquer equipamento que seja defeituoso e possa afetar a qualidade do produto final deve estar devidamente identificado e, se possível, removido da área de produção [10] .

1.3.2. Gestão e Análise de Risco

Atualmente o conceito de risco é definido, segundo o guia ISO/IEC 2013 [11], como a combinação da probabilidade de um dano e a gravidade desse mesmo dano. Este conceito é abrangente e pode dar origem a diferentes conclusões por parte dos intervenientes (responsáveis pela gestão de riscos), na medida em que cada um pode identificar diferentes danos potenciais e avaliar a probabilidade dos mesmos de diferente forma.

O conceito de risco pode ser subdividido em três partes: o risco para a qualidade, segurança e por fim o risco para o negócio [12]. Para a indústria farmacêutica um dos pontos fulcrais é a qualidade do produto final que estará em contacto com o cliente. Assim, o impacto do risco para a qualidade do produto pode ser avaliado pelo dano que este causa no cliente, e ainda pela falta de requisitos de qualidade do mesmo segundo as autoridades responsáveis

(como o INFARMED no caso de Portugal e FDA nos EUA). No caso dos riscos para a segurança, é importante tê-los em conta na medida em que se houver uma falha, por exemplo num dado equipamento da fábrica, esta pode causar dano aos operadores e ainda ter impacto no meio ambiente. O impacto do risco para a segurança é então determinado de acordo com o possível dano para o ambiente e operadores de fábrica. Por fim, torna-se necessário determinar o impacto do risco para o negócio, que passa pelo custo dos componentes a serem reparados ou substituídos, o custo de mão-de-obra extra e por fim a diminuição de produção e consequente quebra no rendimento e no lucro na fábrica.

A análise de risco pode ser considerada como uma metodologia de avaliação e determinação da probabilidade de ocorrer um efeito adverso por um agente (seja ele químico, físico, entre outros), processo industrial ou processo natural [13]. Os resultados obtidos numa análise de riscos dependem do nível de impacto que a equipa de análise de riscos atribui a cada fonte de risco. Ou seja, um determinado caso pode ser considerado potencialmente crítico para uma determinada aplicação e não crítico para outra aplicação totalmente diferente. Torna-se então importante a existência de cooperação entre as várias secções de pessoal (como manutenção, garantia de qualidade, engenharia e produção) de modo a que a análise de riscos seja efetuada considerando todos os pontos de vista [12][14].

Numa indústria farmacêutica é importante manter a qualidade do medicamento durante todo o seu ciclo de vida, de modo a assegurar que as suas características permanecem constantes. Uma abordagem eficaz de análise de risco assegura as características dos seus produtos, garantindo uma qualidade mais elevada dos mesmos, e possibilitando a identificação e controlo de novas falhas que possam ocorrer. No diagrama da Figura 1.3 estão representados os possíveis passos para um modelo de gestão e análise de riscos.



Figura 1.3 - Processo de Gestão de Riscos (adaptado de [15])

Inicialmente ocorre uma fase de identificação do risco/perigo, que consiste na determinação dos fatores do processo (ou de um equipamento) que podem gerar perigo para um produto (como um medicamento). Posteriormente à identificação dos perigos, torna-se importante avaliar os mesmos em termos de probabilidade de ocorrência e severidade ou

impacto no processo. Segue-se a estimativa dos riscos, isto é, a determinação da probabilidade de se detetar o risco/perigo quando este ocorrer.

Após o estudo de todos os passos da fase de avaliação de riscos é necessário controlar os riscos, isto é, decidir se se reduz/mitiga os mesmos (com ações de melhoria ou de resolução), ou se se aceitam. A mitigação de riscos centra-se em processos para atenuação e prevenção dos mesmos, quando estes ultrapassam o nível de aceitabilidade (especificado ou escolhido pela a equipa de gestão de riscos responsável).

O nível de esforço numa gestão de riscos deve ser proporcional ao nível de risco [14], isto é, se o risco for considerado baixo a fábrica não tem grandes vantagens em dispensar mais tempo, esforço e pessoal para a sua resolução. Nestas circunstâncias poderá ser acordado pelos intervenientes que o risco é aceitável.

Uma vez que o processo de gestão de riscos engloba decisões de aceitabilidade por parte de equipas multidisciplinares, existe a possibilidade de não terem sido as mais corretas. Desta forma, torna-se necessário efetuar uma revisão da avaliação dos riscos, para que se resolvam possíveis reincidências de riscos que não tenham sido resolvidos.

Enúmeras ferramentas para a gestão de riscos são atualmente utilizadas na indústria farmacêutica, entre elas estão [14][16]:

- Análise de modo de falha e consequência (FMEA);
- Análise da árvore de falhas (FTA);
- Análise de perigos operacionais (HAZOP);
- Ferramentas estatísticas de apoio.

Assim sendo, torna-se necessário compreender o funcionamento de cada uma delas e o seu modo de implementação, uma vez que nenhuma é aplicável a todas as situações possíveis numa análise de risco.

1.3.2.1. FMEA

A ferramenta de gestão de riscos FMEA considera a hipótese de falha de cada componente do sistema (ou equipamento) e avalia os possíveis efeitos que estas podem ter na operação do sistema em causa, ou seja, é uma ferramenta de prevenção, na medida em que possibilita a identificação de riscos, falhas, e/ou problemas, antes destes ocorrerem.

Sendo uma medida de providência, a implementação da mesma gera um aumento na produtividade e de rendimentos de processo, pois ao prever oportunamente uma falha possibilita a mitigação da mesma e consequentemente evita gastos extra de tempo, custo e pessoal. Deste modo a FMEA possibilita a redução dos custos do projeto em causa [16].

Os passos de implementação desta ferramenta de gestão de risco são:

- i - Selecionar a equipa de decisão de risco;
- ii - Revisão do processo em causa (ou equipamento);
- iii - Reunião de *brainstorming*;
- iv - Construção de uma lista de falhas e possíveis causas para as mesmas;
- v - Determinação dos parâmetros: severidade, probabilidade de ocorrência e capacidade de deteção;
- vi - Atribuição de valores aos parâmetros anteriormente referidos;
- vii - Aprovação das ações de correção;
- viii - Documentação das ações corretivas;

RPN (*Risk Priority Number*)

O valor RPN é uma medida do risco global associado a uma determinada falha, pelo que permite organizar todas as “falhas encontradas” de acordo com o risco que representam para o sistema em estudo. Este número é determinado através do produto das pontuações atribuídas aos parâmetros (severidade, probabilidade de ocorrência e capacidade de deteção) durante a reunião de *brainstorming* (vide Equação 1). Geralmente as pontuações atribuídas a estes parâmetros representam uma escala numérica de 1 a 5 em que o valor 1 representa o nível menos grave e o valor 5 o mais grave (vide Tabela 1.1, Tabela 1.2, e Tabela 1.3) [16].

Tabela 1.1 - Escala de Severidade (adaptado de [16])

Severidade	Descrição	Peso
Muito elevada	Qualquer falha que possa resultar num problema de segurança e/ou que possa originar uma não conformidade dos regulamentos	5
Elevada	Falha grave que possa originar inoperacionalidade do sistema, redução do desempenho ou qualidade do produto	4
Moderada	Falha moderada que origina redução do desempenho ou qualidade do produto	3
Baixa	Falha menor que aparentemente não afeta a qualidade do produto, mas que pode dar origem a reclamações por parte dos clientes.	2
Nenhuma	Falha menor que dificilmente é detetada pelos clientes	1

Tabela 1.2 - Escala de probabilidade de ocorrência (adaptado de [16])

Ocorrência	Descrição	Peso
Muito elevada	Falha ocorre regularmente e em todos os pontos de produção	5
Elevada	Falha ocorre frequentemente, e pode ter impacto significativo na produção, desempenho e qualidade do produto	4
Moderada	Falha ocorre ocasionalmente	3
Baixa	Falha ocorre raramente, e quando ocorre não implica problemas na produção	2
Remota	A falha de um componente ou sistema é pouco provável	1

Tabela 1.3 - Escala de capacidade de detecção (adaptado de [16])

Deteção	Descrição	Peso
Nenhuma	Não existem métodos de deteção para prevenir que o produto seja libertado para o mercado.	5
Baixa	Não existem métodos de deteção, no entanto a falha implica que o produto não pode ser utilizado ou libertado para o mercado.	4
Moderada	Existem técnicas de inspeção indiretas	3
Elevada	Existem técnicas de inspeção estatísticas para avaliarem as falhas	2
Muito Elevada	Existem técnicas de inspeção para evitar falhas na totalidade	1

Deste modo consegue-se ordenar as falhas e dar prioridade às que apresentam maiores valores de RPN, isto é, que apresentam um maior risco para o sistema (ou equipamento).

$$RPN = Severidade \times Ocorrência \times Deteção \quad \text{Equação 1}$$

O fator ocorrência, tal como o nome indica, relaciona-se com a frequência em que uma dada falha pode ocorrer num processo bem conhecido (ou equipamento), o fator severidade está relacionado com o efeito ou a consequência que a falha pode ter no processo. Por fim, a capacidade de deteção avalia se existem mecanismos que possibilitem verificar em tempo real que a falha ocorreu [17]. Quanto menor for a capacidade de deteção maior o risco para o processo em causa, o mesmo se aplica ao fator ocorrência pois quanto maior a frequência de uma falha mais risco esta tem no processo. Em relação ao fator restante, quanto maior for a

severidade maior o risco. Deste modo, o parâmetro RPN permite quantificar o risco associado a cada falha, podendo ter valores compreendidos entre 1 e 125. Quanto maior for o valor obtido neste parâmetro maior será o risco e mais grave será a falha.

Após este ponto, torna-se necessário que a equipa de decisão de risco defina o valor do parâmetro a partir de qual o risco deixa de ser aceitável, isto é, até esse valor não é prioridade da empresa resolver a falha. Assim, a equipa tem a capacidade de estabelecer um plano de ações corretivas ou preventivas dando prioridade às falhas que apresentem um valor de RPN superior.

1.4. Conceito Quality by Design (QbD)

Produzir um medicamento com qualidade e desenvolver um processo que consegue consistentemente atingir o desempenho pretendido, são dois dos principais objetivos de uma indústria farmacêutica [18].

O conceito “qualidade” está diretamente relacionado com o nível de satisfação do cliente face ao serviço, produto e processo que uma indústria disponibiliza no mercado. Quanto maior o nível de satisfação dos clientes, mais facilmente a empresa consegue ultrapassar a concorrência no mercado em que se insere, e maior lucro terá face à mesma. Deste modo, ao longo dos últimos tempos, este conceito tem vindo a adquirir importância nas indústrias, nomeadamente da área farmacêutica.

Setores de uma indústria farmacêutica, como o da garantia de qualidade, que têm como objetivo assegurar a qualidade de um determinado produto farmacêutico, devem detetar problemas na qualidade do mesmo o mais cedo possível, de forma a permitir que ações corretivas sejam aplicadas sem que haja diminuição na qualidade do produto, perda no rendimento do processo e consequentemente um aumento no custo de produção. Deste modo a qualidade, a produtividade e o custo de um produto são conceitos que estão interligados [19].

Quando uma empresa detém um conhecimento aprofundado em todas as etapas que estão envolvidas ao longo de um processo de fabrico de um determinado produto, consegue garantir a presença de qualidade em cada uma dessas etapas e consequentemente no produto final. Conhecendo o impacto que todos os parâmetros envolvidos possam ter na qualidade do produto final (como os equipamentos utilizados, as matérias-primas escolhidas e até mesmo as condições de trabalho), torna-se possível identificar e mitigar variações significativas nos mesmos e, por fim, garantir a qualidade do produto e segurança para o cliente [20]. Este conceito é conhecido como *quality by design*, e é definido na diretiva Q8(R2) do ICH como uma abordagem sistemática para o desenvolvimento, que começa com objetivos pré-estabelecidos enfatizando o conhecimento/compreensão do produto e processo, e o controlo dos mesmos com base em ciência e na gestão de riscos [18].

De uma forma genérica o conceito Quality by Design pode ser dividido em duas fases [21]:

- Fase de conhecimento do produto: compreende o desenvolvimento do produto desde as especificações, forma de dosagem, estabilidade, formulação, entre outras;
- Fase de compreensão do processo: engloba unidades de operação, estratégias de controlo do processo, análises de risco, e estudos de desempenho do mesmo (como o controlo estatístico de processo, Cpk, entre outros).

Conhecendo e compreendendo o processo como um todo a empresa tem capacidade de melhorar continuamente o mesmo, aumentando a produtividade (e diminuindo os custos de produção), sem nunca comprometer a conformidade do produto.

1.5. Conceito In-Process Control (IPC)

Atualmente, o controlo da qualidade é fulcral na indústria farmacêutica, e torna-se cada vez mais necessário que este seja minucioso em todas as etapas do processo de fabricação dos medicamentos.

O objetivo do controlo em processo (IPC), é monitorizar as variáveis críticas durante o processo de fabrico e, ao avaliar-se a tendência obtida ajustar esses parâmetros (caso seja necessário), por forma a garantir que o produto final esteja em conformidade e, portanto, de acordo com as especificações estabelecidas. Para cada uma destas variáveis críticas estão definidos limites de alerta e de ação (estes últimos mais exigentes que os limites de especificação). Estes testes devem ser efetuados e documentados durante todas as etapas do processo de fabrico de um medicamento (como a fase de compressão e de revestimento), e em intervalos de tempo pré-definidos [22].

Na Tabela 1.4 estão representados alguns exemplos de parâmetros que possam ser controlados e monitorizados em testes IPC.

Tabela 1.4 - Exemplos de testes IPC (in-process control) [22]

Parâmetros Físicos	Temperatura, pressão, desagregação, friabilidade, peso, dureza, espessura, viscosidade, entre outros.
Características qualificativas	Impurezas, cor, forma, integridade, entre outros.

Quando se efetua um IPC durante o processo de fabrico, tem que se ter em conta que o mesmo pode influenciar e afetar o resultado final do mesmo. Por exemplo, ao efetuarmos um teste de desagregação influenciamos a humidade da sala, e ao efetuarmos uma verificação de estanquicidade num blister estamos a aumentar o risco de contaminação. Por esta razão, e por

forma a mitigar ao máximo o risco para a produção de um determinado medicamento, os ensaios de controlo em processo são efetuados num local próprio para o efeito, e os medicamentos utilizados para os ensaios são sempre destruídos.

1.6. Qualificações e Validações

É uma exigência das GMP que os fabricantes identifiquem o trabalho de validação necessário para comprovar que os aspetos/pontos críticos, das várias operações dos processos, estão sob controlo [23]. Desta forma, qualquer alteração que possa afetar a qualidade do produto deve ser validada.

O primeiro passo num processo de validação deve ser o planeamento do trabalho [24], vide Figura 1.4. Todas as fases do processo de validação devem estar bem definidas e documentadas num Plano Mestre de Validação (PMV). Segue-se a elaboração de protocolos que especifiquem a qualificação e validação a serem efetuadas, e ainda os pontos críticos e critérios de aceitação. Após a execução da qualificação/validação deve ser elaborado um relatório (a partir do protocolo utilizado), que contenha todos os resultados obtidos e os desvios observados, caso aplicável. Por fim, é necessário redigir as conclusões da qualificação/validação e, caso aplicável, as correções necessárias aos desvios existentes no processo. Após concluir-se que a fase de qualificação está em conformidade, deve ser efetuada uma aprovação formal, para que se possa avançar para a fase seguinte do PMV.

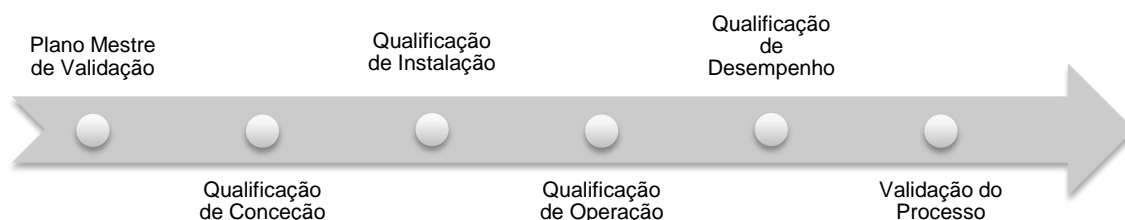


Figura 1.4 - Fases genéricas de uma Validação (adaptado de [25])

1.6.1. Etapas de uma Qualificação

Consoante o que se pretende estudar/verificar numa qualificação, esta pode ser dividida em várias fases. Os aspetos relacionados com os projetos de novos equipamentos e/ou novas instalações, e ainda a demonstração documentada da conformidade com as GMP, estão presentes na fase de **qualificação de conceção ou de Design (QD)** [23][26] .

Seguem-se os pontos relacionados com a instalação do equipamento e/ou processo, tais como as utilidades, instrumentação necessária e a verificação dos materiais de construção. Estes aspetos pertencem à fase de **qualificação de instalação (QI)**, e para que esta seja concluída positivamente devem estar de acordo com os dados e especificações técnicas

fornecidas pelo fabricante [23] [26]. É durante esta etapa da qualificação que se devem recolher informações, de forma a posteriormente se efetuarem instruções de utilização, limpeza e manutenção preventiva. Ao contrário do que acontece com a QD, esta fase deve ser feita não só em novas instalações, mas também sempre que ocorrerem alterações que possam ser significativas para a qualidade do produto final.

Segue-se a fase de **qualificação de operação (QO)**, que engloba testes desenvolvidos a partir do conhecimento do processo ou equipamento em causa, e ainda testes em condições extremas de trabalho [23][26]. Ainda nesta fase devem-se concluir os procedimentos de limpeza, utilização e manutenção preventiva, incluindo as respetivas formações aos operadores. Embora exista ainda uma última etapa para que a qualificação esteja totalmente concluída, a partir do momento em que a QO esteja finalizada, o equipamento/processo poderá começar a operar.

Assim que as fases anteriores de qualificação (QD, QI e QO) estejam concluídas e em conformidade, segue-se uma última fase, a de **qualificação de desempenho/performance (QP)**. Esta etapa da qualificação engloba ensaios com materiais da produção, ou produtos simulados (como placebos), que tenham sido desenvolvidos a partir do conhecimento e compreensão do processo ou equipamento e de todos pontos críticos do mesmo. Estes ensaios devem ser efetuados em condições normais de trabalho e ainda em condições extremas, de forma a abrangerem os limites máximos e mínimos de especificação [23].

Em suma, a fase de QI pretende demonstrar que todos os aspetos de instalação de um equipamento e/ou processo são coincidentes com os planos, esquemas e projetos aprovados, relativamente à especificação do equipamento em causa, a fase de QO pretende verificar se o equipamento funciona de acordo com o previamente especificado, em todas as escalas operativas previstas e, por fim, a QP pretende demonstrar que o equipamento funciona para o fim a que se destina. A partir do momento em que as todas as fases de qualificação estão concluídas e em conformidade, o equipamento ou processo é considerado qualificado, e em condições de operar sem que a qualidade do produto final seja influenciada negativamente.

1.6.2. Tipos de Validação

Normalmente a validação do processo deve estar concluída antes do medicamento entrar no mercado para venda (validação prospetiva), quando tal não é possível, deve ser feita a validação durante as várias etapas de produção (validação concorrente). No caso de processos que sejam utilizados há já algum tempo existe um terceiro tipo de validação, validação retrospectiva.

Numa **validação prospetiva**, durante a fase de desenvolvimento do produto, o processo de fabrico deve ser categorizado em várias fases individuais (tais como a fase de preparação, compressão, revestimento e de blisteragem). Cada uma dessas fases deve ser avaliada com base em experiências ou considerações teóricas, de forma a determinar os parâmetros críticos

que possam afetar a qualidade do produto final. Deste modo, um protocolo de validação prospetiva deve incluir uma descrição do processo a validar, e ainda um resumo das fases críticas que devem ser investigadas e controladas. Deve ser efetuada uma lista de todas as instalações e equipamentos a utilizar, incluindo instrumentos de medição e de monitorização ambiental (devem ser registados a calibração dos mesmos). É necessário existir no protocolo as especificações do produto acabado, os respetivos critérios de aceitação para que este esteja conforme e possa ser vendido, e as funções e responsabilidades de cada pessoal que possa estar envolvido no processo. Atualmente, bastam três lotes consecutivos dentro dos parâmetros especificados para que se constitua a validação do processo [23].

No caso da **validação concorrente**, esta é efetuada durante as operações de rotina, e o produto final poderá ser vendido antes da mesma estar concluída. Este tipo de validação envolve ensaios IPC de forma a monitorizar as fases consideradas críticas, e também ensaios de avaliação contínua do produto. Estes ensaios ajudam a gerar documentação que evidencie que o processo de fabrico se encontra num estado de controlo. A aplicação deste tipo de validação deve ser justificada, documentada e aprovada por pessoal autorizado [23].

Uma vez que é baseada em dados históricos, a **validação retrospectiva** é apenas aplicável a processos que estejam em uso, e bem estabelecidos. Estes dados devem ser retirados dos registos de lote e dos resultados do produto acabado (como os estudos de estabilidade), e devem ser efetuadas análises estatísticas (tais como gráficos de controlo do processo e estudos de capacidade do mesmo). Os lotes selecionados para a validação devem ser representativos dos restantes produzidos durante o período de revisão, e devem demonstrar a consistência do processo [23] [27].

Normalmente são avaliados entre dez a trinta lotes, consecutivos, para determinar a consistência do processo em estudo. Este tipo de validação não pode ser efetuado caso exista alguma alteração recente na composição do produto, nos procedimentos operacionais, ou nos equipamentos utilizados durante o processo.

1.7. CEP - Controlo estatístico do Processo

A avaliação de processos de fabrico e de equipamentos através de ferramentas estatísticas adequadas para a análise de dados experimentais, tem vindo a ganhar impacto na indústria farmacêutica. O CEP tem como objetivo monitorizar e/ou avaliar o desempenho do equipamento, determinando a sua variabilidade, de forma a identificar situações em que existam valores fora dos limites de controlo [28]. Deste modo poderá ser possível proceder ao estudo das mesmas, identificando as respetivas causas, e por fim atuar sobre elas antes que impliquem uma não conformidade no produto final.

Ao iniciar um CEP de um processo ou equipamento, é fundamental ter em mente que os mesmos apresentam inevitavelmente uma variabilidade inerente. Esta variabilidade pode ser decorrente de vários fatores, desde as diferenças existentes entre os métodos, matérias-

primas, operadores, condições ambientais e ainda erros de medida. Em termos teóricos existem dois tipos de variabilidade: o primeiro é a variabilidade aleatória (também conhecido por “causas comuns”) e o segundo é a variabilidade excessiva (também denominado “causas especiais”). As causas comuns são todas aquelas que estão constantemente presentes e que não são diretamente identificáveis. Cada uma destas variabilidades constitui uma parte pequena da variabilidade total do equipamento. No entanto a soma destas contribuições é mensurável e assumida como inerente ao mesmo. Deste modo, as causas especiais contribuem mais para a variabilidade total do equipamento, e assume-se que não são inerentes e que podem ser mitigadas, ou até mesmo eliminadas. Um determinado equipamento está sob controlo estatístico, quando a variabilidade resulta apenas de causas aleatórias. A partir do momento em que o nível de aceitação de variação é especificado, qualquer desvio que ocorra do mesmo é assumido como resultado de causas especiais (que podem ser identificadas e posteriormente mitigadas).

1.7.1. Cartas de Controlo

Uma carta de controlo é um meio gráfico para representar e comparar informação baseada em amostras sequenciais, que representam o estado atual de um determinado processo/equipamento, face aos limites de especificação estabelecidos [29].

Uma carta de controlo típica consiste numa linha central, que reflete o local estatístico onde é expectável situarem-se as variáveis em estudo, e ainda em duas linhas que representam os limites de controlo [29] [31]. Quando o processo está sob controlo estatístico, é expectável que as variáveis em estudo se encontrem aleatoriamente dentro dos limites de controlo. Deste modo, a banda entre estes dois limites é utilizada como critério para avaliar se o equipamento em causa está ou não sob controlo, e representa a parte da variabilidade que é inerente ao mesmo.

As cartas de controlo podem ser classificadas como: cartas de controlo de variáveis, e cartas de controlo de atributos. O primeiro tipo é utilizado caso seja do interesse da empresa estudar quantitativamente uma determinada característica do equipamento ou processo, e controla tanto o valor médio do desempenho do mesmo (através da *Carta \bar{X}*), como a variabilidade (através da *Carta S*, ou então através da carta da Amplitude *Carta R*). O segundo tipo é utilizado de forma a representar observações obtidas por verificação da ausência ou presença de uma característica (atributo), contando o número de vezes em que o equipamento possui ou não esse mesmo atributo.

Para qualquer um dos tipos, pressupõe-se que os dados relativos a uma determinada característica em estudo sejam independentes, e identicamente distribuídos segundo uma distribuição Normal.

1.7.1.1 Cartas de Controlo de variáveis

Este tipo de cartas de controlo são normalmente utilizadas aos pares, em que numa se analisa uma característica do equipamento que traduz a variabilidade do mesmo, e na outra, uma característica de tendência central [30]. Este tipo de cartas é mais favorável e utilizada, na medida em que dispõem de um grau superior de informação, e que promovem a dinâmica de melhoria contínua do equipamento em causa. Para amostras com dimensão superior a 8 são utilizadas as cartas da média e do desvio padrão. Para amostras de dimensão igual ou inferior a 8, as cartas da média e das amplitudes são mais aplicadas [28].

As equações que possibilitam o cálculo dos limites de controlo das cartas referidas anteriormente, considerando dimensão da amostra constante, estão representadas na Tabela 1.5.

Tabela 1.5 - Limites de Controlo para cartas de controlo de variáveis

	Limite superior de Controlo (LSC)	Linha Central (LC)	Limite inferior de Controlo (LIC)	Média	Desvio Padrão
Carta \bar{X}	$\bar{\bar{X}} + A_3 \bar{R}$ ou $\bar{\bar{X}} + A_3 \bar{s}$	$\bar{\bar{X}}$	$\bar{\bar{X}} - A_3 \bar{R}$ ou $\bar{\bar{X}} - A_3 \bar{s}$	$\bar{\bar{X}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$	$\hat{\sigma} = \bar{s} \frac{c_5}{c_4}$
Carta R	$D_4 \bar{R}$	\bar{R}	$D_3 \bar{R}$	$\bar{R} = \sum_{i=1}^n R_i$	$\hat{\sigma} = \frac{\bar{R}}{d_2}$
Carta s	$B_4 \bar{s}$	\bar{s}	$B_3 \bar{s}$	$\bar{s} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_i$	$\hat{\sigma} = \bar{s} \frac{c_5}{c_4}$

Para obter os índices referenciados na Tabela 1.5 ($A_3, B_3, B_4, c_4, c_5, d_2, D_3, D_4$) utilizou-se a tabela presente no anexo A.1.

1.7.1.2 Cartas de Controlo de atributos

Numa indústria farmacêutica, nem sempre é economicamente viável estudar características de qualidade de um dado equipamento/processo numa escala contínua. Nestas situações procede-se à avaliação da presença ou não presença da característica (ou então através dos termos conforme/não conforme), ou então à contagem do número de defeitos [30]. Deste modo torna-se necessário que a empresa especifique o significado destes termos.

Quando se procede ao controlo de amostras não conformes, ou ao controlo do número de defeitos, utilizam-se as cartas de controlo de atributos. Estas cartas, face às anteriormente referidas, apresentam uma sensibilidade inferior em detetar alterações do processo, no entanto

são mais facilmente interpretadas pelos trabalhadores, possibilitando uma análise mais correta da situação.

Existem quatro tipos de cartas de controlo de atributos sendo elas:

- *Carta p* – Utilizada para o controlo da proporção de unidades defeituosas (ou não conformes), podendo as amostras ter dimensão constante ou não;
- *Carta np* – Aplicável para o controlo do número de unidades não conformes quando a dimensão é constante;
- *Carta c* – Aplicável para o controlo do número de defeitos quando as amostras apresentam dimensão constante;
- *Carta u* – Utilizada para o controlo do número de defeitos por unidade, podendo neste caso, as amostras ter dimensão constante ou variável.

Tabela 1.6 - Limites de Controlo para cartas de controlo de atributos [28]

	Limite superior de Controlo (LSC)	Linha Central (LC)	Limite inferior de Controlo (LIC)	Média	Desvio Padrão
Carta p	$\bar{p} + 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}}$	\bar{p}	$\bar{p} - 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}}$	$\bar{p} = \frac{\sum_{i=1}^m d_i}{\sum_{i=1}^m n_i}$	$\sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}}$
Carta np	$n\bar{p} + 3\sqrt{n\bar{p}(1-\bar{p})}$	$n\bar{p}$	$n\bar{p} - 3\sqrt{n\bar{p}(1-\bar{p})}$	$n\bar{p} = \frac{\sum_{i=1}^m np_i}{m}$	$\sqrt{n\bar{p}(1-\bar{p})}$
Carta c	$\bar{c} + 3\sqrt{\bar{c}}$	\bar{c}	$\bar{c} - 3\sqrt{\bar{c}}$	$\bar{c} = \frac{\sum_{i=1}^k c_i}{k}$	$\sqrt{\bar{c}}$
Carta u	$\bar{u} + 3 \sqrt{\frac{\bar{u}}{n}}$	\bar{u}	$\bar{u} - 3 \sqrt{\frac{\bar{u}}{n}}$	$\bar{u} = \frac{\sum_{i=1}^k c_i}{\sum_{i=1}^k n}$	$\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}}$

Sendo n a dimensão da amostra, p a fração de produto não conforme numa amostra de dimensão n , \bar{p} a média da proporção de não conformes obtida a partir de m amostras, d_i é o número de unidades não conformes da amostra i e n_i a dimensão da amostra i (quando a dimensão da amostra, n , é constante, \bar{p} pode ser calculado por $\bar{p} = \left(\sum_{i=1}^m \frac{d_i}{n_i} \right) / m$). Por fim, \bar{c} , representa a média do número de defeitos, estimada a partir das m amostras, e \bar{u} a média do número de defeitos por unidade.

1.7.2. Capacidade do Processo

As cartas de controlo evidenciam se o equipamento está ou não sob controlo estatístico. No entanto, é igualmente importante saber se o equipamento tem capacidade de produzir medicamentos, de acordo com as especificações pré-estabelecidas para cada um dos mesmos. Deste modo, os estudos de capacidade do processo consistem em comparar a distribuição de uma determinada característica do produto, com as especificações previamente definidas.

O estudo da capacidade do processo é importante para uma indústria, na medida em que possibilita:

- Antecipar se o processo/equipamento em causa é capaz de produzir medicamentos de acordo com as especificações, e portanto, permite prever se se mantém a qualidade do mesmo ao longo da produção;
- Permite a redução da variação do processo/equipamento;
- Ajuda o programa global da melhoria da qualidade.

1.7.2.1 Índices de Capacidade do Processo

Pode-se considerar que existem três tipos de índice de capacidade, sendo o primeiro caracterizado pela definição do índice de capacidade potencial C_p . Assumindo que se aplica a distribuição normal da maioria dos processos industriais, é plausível de considerar que a variação aceitável para os mesmos é igual a 6σ , com σ a representar o desvio padrão do processo. Esta consideração exprime que 99,73% dos valores de uma determinada característica em estudo estão compreendidos entre $\mu \pm 3\sigma$, em que μ corresponde à média do processo. Caso as variáveis estudadas sigam apenas aproximadamente a distribuição Normal, é razoável considerar que o intervalo 6σ inclui pelo menos 99% dos valores das amostras [28].

Supondo que a característica em estudo apresenta um intervalo de especificação, isto é, tem um limite de especificação superior (LSE) e um inferior (LIE), o C_p calcula-se pela Equação 2.

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad \text{Equação 2}$$

Um outro índice é o C_{pk} , que avalia a capacidade real do processo em cumprir a especificação, pois atende à localização da média do processo. Este índice é calculado em separado para os dois limites de especificação ($C_{pk_{m\acute{a}x}}$ e $C_{pk_{m\acute{i}n}}$), sendo C_{pk} o menor destes dois valores (vide Equação 3 e Equação 4) [28].

$$C_{pk_{m\acute{a}x}} = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} \quad \text{Equação 3}$$

$$C_{pk_{m\acute{i}n}} = \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \quad \text{Equação 4}$$

Na Tabela 1.7 estão representadas as possíveis interpretações dos índices de capacidade.

Tabela 1.7 - Interpretações possíveis para os índices de capacidade do processo

Índice	Valor		Informação fornecida
C_p	≤ 1		Processo incapaz
	$1 \leq C_p \leq 1,33$		Processo aceitável ou relativamente capaz
	$C_p \geq 1,33$		Processo potencialmente capaz
C_{pk}	$C_p \leq 1,33$	$Cpk_{m\acute{a}x} \neq Cpk_{m\acute{i}n}$	Processo incapaz e descentrado face aos limites de especificação
		$Cpk_{m\acute{a}x} = Cpk_{m\acute{i}n}$	Processo incapaz e centrado face aos limites de especificação
	$C_{pk} \geq 1,33$	$Cpk_{m\acute{a}x} \neq Cpk_{m\acute{i}n}$	Processo capaz mas descentrado
		$Cpk_{m\acute{a}x} = Cpk_{m\acute{i}n}$	Processo capaz e centrado

2.

Metodologia

No presente capítulo será abordado a metodologia utilizada para a realização de qualificação de equipamentos farmacêuticos.

Inicialmente procedeu-se à recolha de informações bibliográficas de forma a adquirir os conhecimentos necessários, acerca do funcionamento e os pontos críticos, para cada tipo de equipamento que se pretendia qualificar. Tratando-se maioritariamente de equipamentos menos recentes e que atualmente se encontravam em utilização, recolheu-se informação adicional nos manuais dos fabricantes (quando estes existiam). Em relação à última etapa de qualificação, a de performance, tratando-se de uma qualificação do tipo retrospectiva recolheu-se informação presente nos registos de lote e ainda no relatório de validação do processo de fabrico do produto mais representativo do setor onde os equipamentos se localizavam. Sempre que este produto não passava num determinado equipamento procedeu-se à mesma metodologia, mas para o produto mais representativo seguinte que passasse no equipamento em causa. Os dados recolhidos para a QP foram escolhidos por forma a fazer uma análise estatística dos parâmetros considerados mais significativos na análise de risco executada para cada equipamento.

2.1. Recolha e Análise de Documentação

Antes de se iniciar a recolha de informação acerca do funcionamento dos equipamentos que se pretendia qualificar, foi necessário pesquisar a regulamentação existente acerca das boas práticas de fabrico, qualidade na indústria farmacêutica e análise de risco.

O primeiro capítulo do volume 4 do *Eudralex*, onde se encontram descritas as boas práticas de fabrico, refere a necessidade de existir um sistema de qualidade farmacêutico e os requisitos para o mesmo. Em termos gerais, refere que a empresa que contenha uma AIM deve garantir a fabricação de medicamentos aptos para o uso a que se destinam, e em conformidade com a autorização, por forma a não colocar em risco a segurança dos clientes. O capítulo 3 (parte 1) do volume 4 das boas práticas de fabrico menciona que as instalações e equipamentos devem ser localizados, projetados, construídos e mantidos tendo em consideração todo o conjunto de operações que vão realizar, ou seja, as dimensões do equipamento e a colocação do mesmo na sala devem ser tidas em conta com o objetivo de minimizar o risco, e ainda permitir uma higienização e manutenção fácil, a fim de evitar contaminações cruzadas e influenciar negativamente a qualidade dos produtos.

O anexo 15 (qualificação e validação) do volume 4 das boas práticas de fabrico engloba os princípios da qualificação e validação aplicáveis aos equipamentos, processos e utilidades. Por forma a garantir que os equipamentos estão realmente qualificados é necessário ter em conta os aspetos críticos dos mesmos durante todo o seu ciclo de vida (incluindo o funcionamento normal de operação). Qualquer alteração que ocorra nos equipamentos, que possa ter impacto na qualidade do produto final, deve ser formalmente documentada, e o impacto deve ser controlado/mitigado.

O anexo 20 (gestão dos riscos de qualidade) do volume 4 das boas práticas de fabrico (corresponde à *Guideline* ICH Q9 sobre Gestão dos Riscos de Qualidade), orienta a indústria farmacêutica numa abordagem sistemática à gestão dos riscos, tendo em consideração as GMP e os requisitos para a qualidade. Inclui diversos métodos e ferramentas, que podem ser utilizados na aplicação de uma análise e gestão de risco.

2.2. Processo de Qualificação

Antes de iniciar a qualificação dos equipamentos foi necessário identificar quais as principais etapas dos processos de fabrico de comprimidos e de cápsulas.

De uma forma genérica, um processo de fabricação de comprimidos obedece às seguintes etapas: inicialmente é necessário proceder à pesagem de todas as matérias-primas necessárias para a produção do medicamento, conforme estipulado na AIM; seguidamente as matérias-primas são sujeitas a um processo de peneiração com o objetivo de fragmentar quaisquer agregados que possam existir e ainda retirar qualquer tipo de contaminante (como metais, plásticos, etc) o resultado desta etapa consiste na obtenção de matérias-primas com distribuição granulométrica homogénea e sem contaminantes (o equipamento utilizado nesta etapa denomina-se tamizador); posteriormente, as diversas matérias-primas são misturadas durante o tempo pré-definido na AIM, por forma a obter uma mistura de pós homogénea (um misturador biconico é um dos possíveis equipamentos a utilizar nesta etapa); a fase seguinte, se necessário, consiste em aumentar a densidade da mistura dos pós formando grânulos através de uma compactação (para este efeito utiliza-se uma máquina de compactar); os grânulos obtidos na fase de compactação são encaminhados para a máquina de comprimir onde serão formados os comprimidos (quanto mais homogéneos forem os grânulos maior a probabilidade de obter comprimidos com a quantidade de substância ativa desejada e conforme a AIM); depois da etapa de compressão segue-se a fase de revestimento (se aplicável) utilizando, por exemplo, as bacias de revestimento convencionais; por fim, os comprimidos revestidos são colocados em blisters utilizando uma máquina de blisterar. Ao longo das várias etapas referidas, pode ainda ser acrescentada uma etapa paralela, que consiste na verificação de contaminantes metálicos, através da utilização de um detetor de metais.

Em relação à produção de cápsulas, segue-se o mesmo procedimento inicial descrito para os comprimidos, nomeadamente: pesagem de matérias-primas, tamisação, mistura e

compactação acrescentando uma etapa final de enchimento das cápsulas utilizando uma máquina de enchimento de cápsulas.

Seguidamente foi necessário analisar os *templates* existentes no sistema de gestão de qualidade para a qualificação de equipamentos. Toda a documentação gerada tem, obrigatoriamente, de estar de acordo com o procedimento de controlo de documentos. Posteriormente iniciou-se a pesquisa e recolha de informações específicas para cada tipo de equipamento através de referências bibliográficas bem como nos manuais do fabricante, quando estes existiam. As informações necessárias englobavam o funcionamento total do equipamento, os parâmetros que poderiam ser críticos para a qualidade do produto final (e que posteriormente seriam analisados para estabelecer o desempenho dos equipamentos) e as características técnicas.

O processo de qualificação consistiu em elaborar e executar os protocolos de instalação, operação e desempenho dos equipamentos presentes no setor de formas sólidas orais cefalosporínicas (FSO 3). De forma a facilitar e acelerar a sua execução, as primeiras duas etapas de qualificação (instalação e operação) foram englobadas num só protocolo. Todos os protocolos efetuados apresentam alguns pontos de semelhança e pontos que diferem, para cada tipo de equipamento.

2.2.1. Qualificação de Instalação

De uma forma geral, um protocolo de qualificação de instalação efetuado engloba as seguintes secções:

- Identificação genérica interna dos Laboratórios Atral: nesta secção estão presentes os pontos necessários para a identificação do documento e do objetivo do mesmo. Contém informações acerca do objetivo e âmbito do documento, referências utilizadas, definições e siglas, responsabilidades aplicadas e o procedimento efetuado;
- Identificação: neste ponto referem-se as características identificativas do equipamento a qualificar, tais como: a presença do código interno, a existência de manuais do fabricante, características das conexões elétricas e outras utilidades, e ligação à Terra;
- Materiais: nesta secção verifica-se a adequabilidade dos materiais presentes no equipamento; elabora-se uma lista com todos os acessórios que pertencem ao equipamento (como a tremonha no caso das máquinas de comprimir) e uma segunda lista com o tipo de materiais de construção que entram em contacto com o produto final (e que portanto podem influenciar a qualidade do mesmo); É de ressaltar que os óleos utilizados nos equipamentos são sempre de qualidade alimentar;
- Equipamento: neste ponto verificam-se as dimensões do equipamento e a área que o mesmo ocupa na sala em que se encontra instalado;
- Utilidades: verifica-se se a sala apresenta todas as condições necessárias para um bom funcionamento do equipamento (temperatura, humidade relativa, classificação

face às partículas, entre outros); verificam-se ainda as especificações técnicas das utilidades (desde tensão, frequência e potências dos motores no caso da instalação elétrica, como diâmetro e pressão na tubagem de água da rede).

2.2.2. Qualificação de Operação

- Procedimentos: neste ponto pretende-se verificar a existência de procedimentos de limpeza do equipamento, de utilização e de manutenção preventiva;
- Operação: verificam-se as características técnicas do equipamento e o funcionamento genérico de operação, desde a verificação do funcionamento dos comandos existentes no equipamento em causa, incluindo os de segurança ao operador (alarmes sonoros e luminosos), como o funcionamento de parâmetros importantes do equipamento que possam influenciar o produto final (como as rotações constantes num misturador biconico).

Por fim, e caso ocorram desvios aos critérios de aceitação definidos ao longo do documento de qualificação de instalação e operação, estes deverão ser registados numa tabela para o efeito e justificados. Verifica-se ainda a conformidade de todas as secções do documento e conclui-se se o equipamento se encontra de acordo com as especificações e portanto instalado e a operar corretamente. Caso se tenham utilizado ferramentas (como taquímetro, cronómetro, termo-higrómetro, entre outros) deve-se adicionar como anexo os certificados de calibração dos mesmos, por forma a garantir que as conclusões tiradas são fidedignas.

2.2.3. Análise de Risco e Qualificação de Performance

Uma vez que os equipamentos que se pretende qualificar estão atualmente bem estabelecidos dentro de processos de fabrico dos Laboratórios Atral, a análise do desempenho dos mesmos poderá ser feita com base em dados históricos desses mesmos processos de fabrico. Os dados históricos para a avaliação performance dos equipamentos provieram dos registos de lote dos processos de fabrico do setor FSO3 e também dos relatórios de validação dos mesmos.

Por forma a escolher os parâmetros mais apropriados para caracterizar o desempenho de cada equipamento efetuou-se uma análise de risco de modo e efeito de falha (FMEA) tendo sempre como principal objetivo garantir a qualidade do produto final, isto é, avaliou-se as potenciais falhas do produto (reprovação do produto em virtude do não cumprimento das especificações pré-definidas) em função da influência/impacto que as variáveis dos equipamentos possam ter. Nesta análise de risco não estão contemplados os riscos provenientes de causas externas intempestivas (como por exemplo: corte da energia elétrica/ar comprimido/vácuo e quebra mecânica).

Foi utilizada a escala numérica, descrita na

Tabela 2.1, para a avaliação da Severidade (S), Ocorrência (O) e Detecção (D).

O parâmetro RPN é obtido através do produto das pontuações dos parâmetros Ocorrência, Severidade e Detecção. Quanto maior for o valor de RPN maior será o risco/impacto para o produto final. Os parâmetros a utilizar na qualificação performance retrospectiva de cada equipamento serão aqueles que apresentem uma pontuação de $RPN \geq 18$. Desta forma é possível avaliar o desempenho dos equipamentos tendo, em consideração os parâmetros que podem ter uma maior influência nos resultados/certificados analíticos do produto final.

Por forma a se poder avaliar alguns dos parâmetros evidenciados na análise de risco, procedeu-se a uma análise estatística dos mesmos.

Para se aplicarem as Cartas de Controlo aos dados existentes seguiram-se alguns pressupostos: no caso do produto mais representativo do setor em estudo (Produto Cliente A) o tamanho dos lotes é sempre 150 000 unidades (comprimidos), independentemente do mês e ano em que o mesmo foi produzido. Os testes realizados ao longo da produção de um lote, como os do peso médio (que serão referidos no capítulo seguinte), são efetuados com base na mesma dimensão de amostra e são sempre recolhidos em intervalos de tempo iguais (sendo o intervalo de tempo variável de acordo com o tipo de teste).

A única diferença que poderá existir de lote para lote é o número de horas necessárias até se atingir o tamanho de lote desejado (150 000 UN). Por este motivo se verificam lotes com um total de, por exemplo, 240 amostras e outros com 140 amostras. Esta diferença pode ocorrer quando, por exemplo, se começa a trabalhar no lote em horas diferentes que podem implicar pausas na produção do mesmo (por exemplo para horas de almoço), ou então quando o equipamento precisa de manutenção.

Como muitos dos testes realizados ao longo do lote têm que ser feitos por três fases, de hora a hora e em cada interrupção, a dimensão do número de amostras por tipo de teste pode variar de lote para lote. No entanto, reforça-se que o tamanho de lote é sempre o mesmo, independentemente de tudo o resto.

Tabela 2.1 - Pontuações dos parâmetros Ocorrência (O), Severidade (S) e Detecção (D)

Pontuação	Ocorrência (O)	Severidade (S)	Detecção (D)
4	Muito provável ocorrência (evento muito frequente)	Alta Possibilidade de reprovação; o produto acabado não cumpre com as especificações.	Inexistência de medidas Não é possível a detecção da falha ou é de difícil detecção a causa da falha
3	Provável ocorrência (evento frequente, já aconteceu mais do que uma vez)	Média O produto acabado aprovado, no entanto alguns parâmetros de IPC encontram-se fora dos limites de especificação pré-estabelecidos. Pode dar origem a reclamações por parte do cliente	Medidas pouco relevantes Existe um plano de amostragem de alguns parâmetros, porém não se consegue parar o processo ou rejeitar o produto não conforme a tempo
2	Alguma probabilidade de ocorrência (pode nunca ter acontecido)	Baixa Produto acabado aprovado e em conformidade com as especificações pré-estabelecidas, mas alguns parâmetros IPC estão próximos dos limites.	Medidas relevantes mas insuficientes Existe um plano de amostragem de alguns parâmetros, e é possível rejeitar o produto não conforme em tempo-real
1	Ocorrência improvável ou rara (nunca aconteceu)	Inexistente Produto aprovado e em conformidade com todas as especificações pré-estabelecidas	Medidas suficientes Existem medidas implementadas que conseguem identificar a falha, interromper o processo ou rejeitar o produto que não cumpre com as especificações

Deste modo, para a aplicação das cartas de controlo para cada equipamento considerou-se que a amostra, m , seria o equipamento em si (o que pretendemos avaliar) e que a dimensão da amostra, n , seria constante e igual ao número de lotes efetuado no ano em estudo, vide Tabela 2.2.

Tabela 2.2 - Valores de m e n para cada produto analisado estatisticamente

Produto	Amostra (m)	Dimensão da amostra (n)
Produto Cliente A (comprimidos)	1	36
Produto D (comprimidos)	1	13
Produto Cliente B (cápsulas)	1	6

Em relação aos restantes produtos analisados (como os comprimidos de Produto D, e cápsulas do Produto Cliente B), aplicam-se os mesmos pressupostos para os respetivos tamanhos de lote 100 000 comprimidos e 280 000 cápsulas.

Todo o trabalho de análise de dados foi efetuado utilizando o software *Excel* da ferramenta Office da Microsoft, e ainda o respetivo suplemento de Análise de Dados.

Os limites de especificação, superiores e inferiores, considerados para cada tipo de produto analisado, estão representados na Tabela 2.3, Tabela 2.4 e Tabela 2.5.

Tabela 2.3 - Limites de Especificação dos ensaios IPC para o Produto Cliente A

Controlos a efetuar	Tamanho amostra	Frequência	Critério de aceitação
Qualidade da mistura IV (Granulado)			
Descrição	± 20g	Final	Pó granulado branco ou quase branco
Humidade (%m/m)			≤ 3,0%
Doseamento			95,0 – 105,0%
Densidade do pó: Tal qual Batida	50 ml (cerca de 30g)		Valor indicativo: 0,61 g/mL 0,77g/mL
Qualidade dos comprimidos (núcleos)			
Controlo de Peso Médio	10 Comprimidos	15 / 15 min	8,82g – 9,18 g
Controlo de Peso individual	N comprimidos	Início Dia 60 / 60 min	864 mg – 936 mg
Dureza	N comprimidos	Início Dia 60 / 60 min	10 – 20 Kp
Espessuras	N comprimidos	Início Dia Fim Dia Paragem > 1h	5,8-6,4mm
Desagregação	6 Comprimidos	Início Dia Fim Dia Paragem > 1h	≤ 3 min.
Friabilidade	10 Comprimidos	Início Dia Meio Dia Fim Dia	≤ 1%
Qualidade dos comprimidos revestidos			
Controlo de Peso	100 Comprimidos	Perto do fim do revestimento e no final	Teórico: 919,8 mg Limites: 915,3mg - 924,3mg
Desagregação	6 Comprimidos	Fim do revestimento	≤ 30 min.

Tabela 2.4 - Limites de Especificação dos ensaios IPC para o produto D

Controlos a efetuar	Tamanho amostra	Frequência	Critério de aceitação
Qualidade da mistura II (Granulado)			
Humidade (%m/m)	± 10g	Final	≤ 6,0%
Densidade do pó: Tal qual Batida	50 ml		Valor indicativo: 0,60-0,63 g/mL
Qualidade dos comprimidos (núcleos)			
Controlo de Peso Médio	10 Comprimidos	15 / 15 min	12,35 g – 13,65 g
Controlo de Peso individual	N comprimidos	Início Dia 60 / 60 min	1235 mg – 1365 mg
Dureza	N comprimidos	Início Dia 60 / 60 min	9 – 22 Kp
Espessuras	N comprimidos	Início Dia Fim Dia Paragem > 1h	6,20-6,65mm
Desagregação	6 Comprimidos	Início Dia Fim Dia Paragem > 1h	≤ 15 min.
Qualidade dos comprimidos revestidos			
Controlo de Peso	100 Comprimidos	Perto do fim do revestimento e no final	Teórico: 1,3 g Limites: 1,235 g – 1,365 g
Desagregação	6 Comprimidos	Fim do revestimento	≤ 30 min.

Tabela 2.5 - Limites de Especificação dos ensaios IPC para o Produto Cliente B

Controlos a efetuar	Tamanho amostra	Frequência	Critério de aceitação
Qualidade da mistura III			
Humidade (%m/m)	± 20g	Final	≤ 7,0%
Densidade do pó: Tal qual Batida	50 ml		-
Qualidade das cápsulas			
Controlo de Peso Médio	10 Cápsulas	15 / 15 min	5,7 g – 6,3 g
Controlo de Peso individual	60 cápsulas	Início Dia 60 / 60 min	555 mg – 645 mg
Desagregação	6 Cápsulas	Início Dia Fim Dia Paragem > 1h	≤ 15 min.

Trabalho Desenvolvido

O trabalho desenvolvido no departamento de Garantia da Qualidade dos Laboratórios Atral consistiu na elaboração dos protocolos QI, QO e QP, dos principais equipamentos instalados no setor FSO3, e execução dos mesmos. Os equipamentos a qualificar foram: Friabilómetro Electrolab (presente na sala de IPC), Misturador Bicónico 303 PS11, Tamisador Russell Sieve 303 SG10M, Compactadora 303 PC3, Máquinas de comprimir 303 PT1 e 303 PT4, Bacias de Revestimento 303 PD9 e 303 PD12, Máquina de Blisterar Marchesini 308 PBL3 e por fim, Detetor de Metais Lock 303 PDM2M. Tirando o friabilómetro, todos os equipamentos encontravam-se atualmente em utilização, pelo que a qualificação do seu desempenho foi retrospectiva, utilizando dados históricos existentes. Para isso efetuou-se uma análise de risco FMEA, por forma a evidenciar os parâmetros capazes comprovar o bom funcionamento e consequente desempenho dos equipamentos.

3.1. Friabilómetro *Electrolab*, modelo *EF-2W*

Desde o princípio da sua produção que um comprimido é sujeito a um conjunto de ações mecânicas distintas, como choque com outros comprimidos, atrito e agitação [31]. Estas ações podem provocar libertação de pequenas partes (fragmentos) do medicamento, e é através do conhecimento da percentagem desses fragmentos que o ensaio de friabilidade se baseia.

Um friabilómetro, tal como o nome indica, serve para determinar o grau de friabilidade dos comprimidos não revestidos (fármacos), que é uma medida de resistência mecânica ao impacto, movimento e atrito dos mesmos, quando submetidos à ação mecânica do aparelho.

A friabilidade (F) é determinada através dos valores de massa inicial dos comprimidos antes de submetidos ao ensaio, e da massa dos mesmos depois do ensaio, aplicando a equação:

$$F = \frac{M_0 - M}{M_0} \times 100 \quad \text{Equação 5}$$

Sendo que M_0 representa a massa inicial dos comprimidos antes do ensaio, e M a massa final dos comprimidos após o ensaio.

O princípio de funcionamento do friabilômetro é simples. Inicialmente determina-se a massa dos comprimidos que vão ser ensaiados (retirando os pós existentes), e colocam-se os mesmos no tambor do equipamento. Os comprimidos vão ser submetidos a 100 rotações dentro do tambor, a 25 rpm, durante aproximadamente 4 minutos. No final dos 4 minutos retiram-se os comprimidos do equipamento, e eliminam-se os fragmentos libertados durante o ensaio. Por fim volta-se a pesar a amostra, e calcula-se a friabilidade utilizando a Equação 5.

Está descrito na 7ª Edição da farmacopeia europeia (2011) a metodologia a seguir na determinação da friabilidade de comprimidos não revestidos, e ainda especificações técnicas para o aparelho, na monografia “2.9.7 – Friability of uncoated tablets” [32]. Nesta monografia considera-se que, para comprimidos de massa unitária superior a 650 mg deve-se utilizar uma amostra de 10 comprimidos, e caso seja inferior ou igual a 650 mg deve ser utilizada uma amostra de tamanho variável, e tem que corresponder o mais próximo possível de 6,5 g. Quanto aos resultados (após o ensaio), a farmacopeia refere que se algum dos comprimidos estiver rachado ou partido, o ensaio falhou. Se os resultados obtidos forem ambíguos, o ensaio deve ser repetido 3 vezes, e o valor obtido para a friabilidade deve ser uma média dos três ensaios.

Para a maioria dos produtos farmacêuticos, o valor de friabilidade considerado aceitável e que é referido na farmacopeia europeia é de 1 por cento, isto significa que se a perda de massa obtida no ensaio for superior a 1 por cento da massa total da amostra, o ensaio não está conforme.

Na Figura 3.1 encontram-se representadas as dimensões especificadas do friabilômetro segundo a farmacopeia europeia:

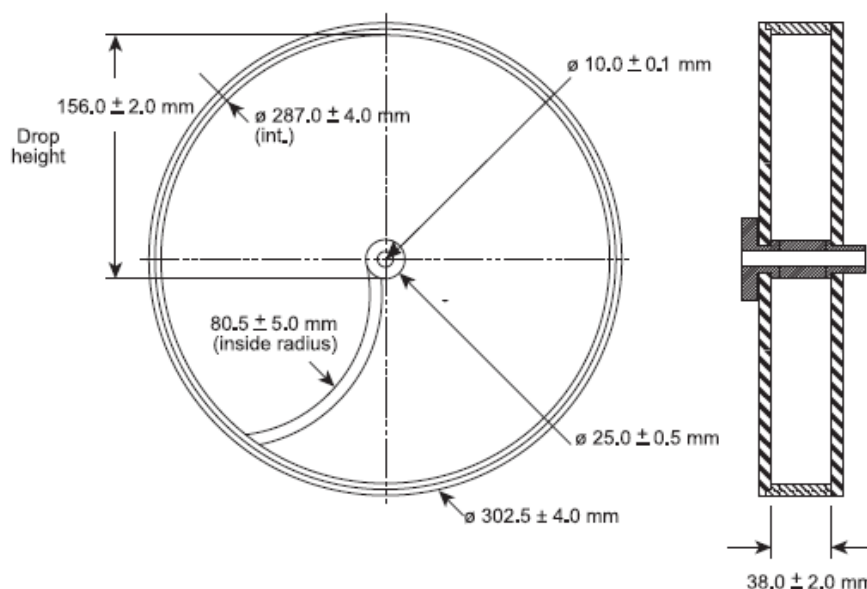


Figura 3.1: Dimensões especificadas para o aparelho de medição de friabilidade (Retirado de: European Pharmacopoeia, 2011) [32]

Nos capítulos 3.1.1, 3.1.2 e 3.1.3 serão descritos os diversos passos da qualificação do friabilómetro *EF-2W* (vide Figura 3.2). Os protocolos de qualificação de instalação e de operação utilizados para a qualificação deste friabilómetro foram elaborados pelo fornecedor, *Electrolab*, e realizados pela garantia de Qualidade dos Laboratórios Atral. O protocolo da qualificação performance do equipamento foi elaborado e realizado pela garantia de Qualidade dos Laboratórios Atral.



Figura 3.2 - Friabilómetro Electrolab modelo EF-2W

3.1.1. Qualificação de Instalação

A qualificação de instalação estabelece que o equipamento entregue se encontra em conformidade com as especificações técnicas e com os desenhos de engenharia. Destina-se ainda a demonstrar que o equipamento foi instalado corretamente e de acordo com as exigências e recomendações do fabricante.

Um protocolo de qualificação de instalação (QI) deve incluir a identificação do equipamento em causa, uma lista de todos os seus componentes e documentos/manuais existentes e uma verificação das condições do local da instalação.

- **Identificação**

Com este primeiro ponto pretende-se verificar se o equipamento corresponde ao encomendado ao fabricante e se se encontra bem identificado. Para além de ser necessário a verificação do equipamento em causa, é igualmente importante a existência de placas identificativas que contenham o número de série do equipamento, o modelo correspondente, a informação do fabricante (nome e morada), a tensão (V) e frequência (Hz) de operação e a marcação indicativa de conformidade europeia (CE).

Inicialmente, no caso do friabilómetro, verificou-se se o modelo correspondia ao EF-2W, e se o número de série estava de acordo com o código do fornecedor.

Averiguou-se a existência dos diversos componentes referidos no manual do fabricante, tais como: os dois tambores de friabilidade, os respetivos tabuleiros para recolha de comprimidos e cabos para as ligações elétricas.

- **Documentação**

Para que um equipamento seja considerado conforme devem existir documentos que refiram a identificação do mesmo (de modo a confirmar os dados da placa identificativa), que forneçam informações técnicas, certificados de garantia e de conformidade e ainda instruções de utilização.

Assim sendo, o objetivo deste ponto é a verificação da existência de documentos importantes.

Para o friabilómetro verificou-se a existência de manual de instrução do fabricante, dos protocolos QI, QO e QP elaborados pelo fornecedor, dos certificados de garantia e de conformidade.

- **Características técnicas do equipamento e Condições ambientais**

Com esta verificação pretende-se avaliar se a localização do equipamento reúne as condições necessárias em termos espaciais, se os pontos de ligação elétrica estão de acordo com os dados fornecidos e existe ligação à Terra.

Para a instalação do friabilómetro estar conforme, verificou-se se o espaço para a sua localização tinha as dimensões necessárias para um bom funcionamento do mesmo.

Conforme as recomendações do fabricante, verificou-se se a sala onde o friabilómetro iria ser instalado tinha temperaturas entre 15°C e os 30°C e valores de humidade relativa entre 20% a 70%.

- **Verificação do procedimento da instalação**

Por fim elaborou-se uma tabela com todos os passos efetuados na instalação do friabilómetro e o respetivo resultado (se passou ou não).

Deste modo conseguiu-se verificar mais facilmente a conformidade da instalação do equipamento, e se era necessário entrar em contacto com o fornecedor para resolver eventuais pontos que tivessem falhado, o que não foi necessário.

3.1.2. Qualificação de Operação

A qualificação de Operação (QO) estabelece que o equipamento irá funcionar de acordo com a especificação do fabricante e com os dados operacionais estabelecidos. Esta qualificação é efetuada após a QI ter sido concluída com êxito.

- **Registo de instrumentos utilizados**

Durante a realização da QO foi necessária a utilização de instrumentos de medida, tais como um tacómetro e um cronómetro. Assim sendo, foi necessário efetuar-se um registo de todos esses instrumentos utilizados incluindo o seu número de série, data em que se efetuou a última calibração, e a data da próxima calibração. Só assim os resultados obtidos neste QO podem ser considerados e podemos avançar para a fase seguinte da qualificação do friabilómetro, a Qualificação de Performance (QP).

- **Validação dos acessórios**

No início deste capítulo foi referido que existem dimensões do tambor especificadas na farmacopeia europeia que necessitam de verificação. Para que o teste de friabilidade possa ser considerado válido as dimensões do friabilómetro utilizado têm que corresponder aos dados da farmacopeia (vide Figura 3.1).

Assim sendo, nesta verificação pretende-se avaliar as dimensões dos dois tambores do friabilómetro.

- **Validação dos Parâmetros Físicos**

Antes de se validarem os parâmetros físicos foi necessário verificar se o equipamento ligava e desligava adequadamente e se todos os botões/teclas estavam a funcionar corretamente.

O próximo passo na qualificação de operação foi a validação de alguns parâmetros que o friabilómetro tinha de garantir durante um ensaio de friabilidade, tais como a inclinação do mesmo, a contagem do número de voltas, e o tempo de ensaio.

Uma das recomendações do fabricante era a inclinação que o equipamento deveria ter face à mesa onde foi instalado. A inclinação deveria ser de $10 \pm 1^\circ$ face à bancada, de modo a evitar quedas irregulares provocadas pela forma ou pelo tamanho dos comprimidos não revestidos, que podiam influenciar o resultado obtido no final do ensaio.

Segundo a EP, um ensaio de friabilidade deveria corresponder a 100 rotações completas do tambor a 25 *rpm*, o que equivaleria a cerca de 4 (quatro) minutos. Deste modo foi necessário validar se o tambor do equipamento efetivamente rodava 25 vezes num minuto de ensaio a 25 *rpm*, e para isso foi necessário utilizar um cronómetro calibrado.

De seguida verificou-se se a função de contagem do equipamento estava calibrada, e para isso ensaiou-se para 50 e 100 voltas e verificou-se se o valor que era indicado no friabilómetro correspondia ao realizado pelo tambor. Por fim foi igualmente verificada a função

de contagem de tempo do equipamento, de modo a se poder confirmar que o teste foi realizado no tempo pré-definido pela EP.

3.1.3. Qualificação de Performance

A qualificação de Performance (QP) de um equipamento tem como principal objetivo demonstrar se este é capaz de realizar ensaios equivalentes sob as mesmas condições. Isto é, avalia a reprodutibilidade do aparelho, sob condições normais de trabalho, através de ensaios/testes com base no funcionamento do mesmo.

O âmbito desta qualificação é o ensaio de friabilidade. Para isso testaram-se comprimidos (previamente selecionados) no equipamento e compararam-se os resultados obtidos com um outro friabilómetro existente e já qualificado (fornecedor *Erweka*).

Os comprimidos foram escolhidos tendo em conta as suas dimensões e considerando que se deveria ensaiar comprimidos com formas diferentes (como esféricos e oblongos). Deste modo conseguia-se verificar se o parâmetro “forma” tinha influência no resultado obtido no aparelho, e tomar medidas corretivas, caso fosse necessário.

Para além destas características, deveríamos ter em conta a frequência de produção dos mesmos, pois seriam os mais produzidos que teriam maior probabilidade de serem testados no equipamento em causa.

Os critérios de aceitação para os ensaios de friabilidade foram escolhidos tendo em conta a instrução da EP, isto é, só os ensaios que apresentassem valores de friabilidade $\leq 1,0\%$ é que seriam considerados válidos. Para além deste critério, acrescentou-se que a diferença de friabilidades entre os dois equipamentos utilizados, Electrolab e Erweka, deveria ser $\leq 0,5\%$.

3.1.4. Resultados e Discussão

Na Tabela 3.1 encontram-se os resultados obtidos nos ensaios de friabilidade feitos nos dois friabilómetros: no equipamento a qualificar e no equipamento utilizado como meio comparativo.

Tabela 3.1 - Resultados dos ensaios de Friabilidade

Produto	Forma	Resultado no equipamento <i>Electrolab</i>	Resultado no equipamento <i>Erweka</i>	Diferença de resultados	Avaliação
A	Redondo	0,202%	0,188%	0,014%	Conforme
B	Redondo	0,074%	0,044%	0,030%	Conforme
C	Oblongo	0,233%	0,222%	0,011%	Conforme

Verificou-se que os comprimidos testados não apresentavam danos visíveis após o ensaio de friabilidade, e que os resultados estão conforme as especificações. Para além dos resultados serem inferiores a $\leq 1,0\%$, são comparáveis aos resultados obtidos no friabilómetro Erweka. Uma vez que os resultados de friabilidade foram todos inferiores ao limite de aceitação, pôde-se concluir que o parâmetro “forma” não afetava a conformidade do ensaio.

Deste modo concluiu-se que o aparelho se encontra apto a funcionar cumprindo todos os requisitos, e portanto encontra-se qualificado. Posteriormente à qualificação estar concluída, foi necessário fazer uma ação de formação ao pessoal do sector onde o friabilómetro se encontra. Só após a formação ser dada é que se pode garantir que os operadores sabem utilizar o equipamento e, portanto, efetuar ensaios de friabilidade. Para isso foi elaborada uma instrução técnica de utilização diária, onde se descreveram todos os passos de utilização do friabilómetro desde o momento de ligação do mesmo, até ao momento em que obtém o valor de friabilidade.

3.2. Tamisador Russell Sieve

Nas indústrias farmacêuticas tem-se tornado cada vez mais importante a garantia de que um determinado produto obedece a especificações pré-definidas, por forma a assegurar a eficácia do mesmo para as funções que lhe competem.

A tamisação é uma operação de separação com o objetivo de obter pós cujas partículas tenham um determinado tamanho médio, isto é, permite obter uma mistura de pós mais homogênea. Para além de homogeneizar uma mistura, a tamisação permite efetuar um controlo mais apertado em relação a contaminantes sólidos que possam existir, como metais. Quando se pretende misturar substâncias, para posteriormente se conseguir processar e obter uma forma sólida oral (como os comprimidos), tem que se ter em conta que, durante todo esse processo, podem existir constituintes que influenciam negativamente a eficácia do produto final e a qualidade do mesmo. O processo de tamisação ou peneiração pode então ser utilizado por forma a garantir que esses contaminantes são separados da mistura de pós, e ainda retirar quaisquer grânulos com dimensões menos adequadas para os processos posteriores, como a granulação e compressão.

Este equipamento é essencialmente constituído por tamises, que são formados por redes perfuradas (também denominados de malhas) que, consoante a abertura dos mesmos, permitem a separação das partículas submetidas ao processo de tamisação de acordo com os seus diâmetros. O tipo de material utilizado para o fabrico destas redes pode ir desde aço inoxidável a fibras sintéticas (como nylon). Uma vez que existem vários tipos de material para a formação das malhas de um tamis, e que esses materiais podem ter diversos diâmetros, os tamises estão definidos consoante o número de malhas por unidade de comprimento, isto é, o número de aberturas que um tamis contém e o diâmetro dos fios que o constituem são fixos e conhecidos. Deste modo consegue-se garantir que não existe a possibilidade de existirem

tamises com o mesmo número de malhas mas com aberturas diferentes, vide exemplo Figura 3.3.

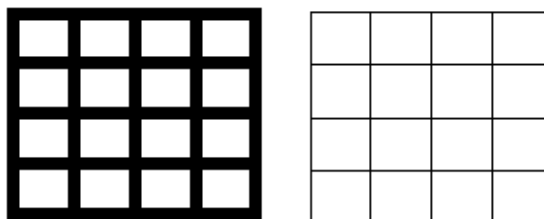


Figura 3.3- Variações da abertura das malhas em função do diâmetro dos fios do tamis

A técnica de tamisação envolve agitação mecânica de pós, através de um ou mais tamises, durante um tempo pré-estabelecido. A abertura da malha do tamis corresponde à tenuidade dos pós que se pretende obter, sendo que as partículas que tenham dimensões superiores ficam retidas na parte superior do tamis.

Nos capítulos 3.2.1, 3.2.2 e 3.2.3 serão descritos os diversos passos da qualificação do Tamisador Russell Sieve FINEX 22 modelo 17300 (codificação interna: 303SG10M) (vide Figura 3.4).



Figura 3.4 - Tamisador Russell Sieve 303 SG10M

3.2.1. Qualificação de Instalação

- **Identificação**

Tratando-se de um equipamento que se encontra em pleno funcionamento há alguns anos, inicialmente procedeu-se à verificação da existência do código de identificação interna, 303 SG10M. Ainda nesta seção procedeu-se à verificação da existência de manuais do fabricante do equipamento.

Posteriormente foi verificado se a sala onde o equipamento se encontra instalado tem disponíveis as ligações elétricas necessárias para o bom funcionamento do mesmo. Atualmente a energia elétrica na união europeia tem como características de tensão 230 V em monofásico e 400 V em trifásico, e de frequência 50 Hz. Verificou-se que as especificações do equipamento permitem a utilização da rede elétrica disponível na sala, tanto em ligações monofásicas como trifásicas.

Segundo o manual do fabricante e a chapa de especificação do motor (localizada junto ao próprio motor do equipamento) este tem uma potência nominal de 1,5 kW.

Por forma a não ocorrerem acumulações energéticas que podem pôr em causa a segurança do pessoal e o bom funcionamento das instalações e equipamentos, o tamisador tem que ter ligação à Terra. Foi verificado que o equipamento tem ligação à Terra pelo que o critério de aceitação foi cumprido.

- **Materiais**

Nesta fase da qualificação de instalação pretende-se verificar a adequabilidade do material de construção do equipamento relativamente à rugosidade, impermeabilidade, facilidade em quebrar e à aplicação de agentes de limpeza. O material de construção utilizado nas superfícies que eventualmente podem entrar em contacto com o produto não pode ser reativo, aditivo ou absorvente, nem deve libertar partículas, ter rugosidades ou ser de difícil higienização. Verificou-se e registou-se o tipo de materiais de construção presentes nas superfícies que entram em contacto com o produto e ainda se estas apresentam algum tipo de dano visível (como amolgadelas ou fissuras). À exceção das borrachas presentes entre as redes e o respetivo suporte, e de alguns tamises utilizados, o material de construção que porventura entra em contacto direto com o produto é o aço inoxidável 316L. Os restantes materiais de construção referidos são, respetivamente, o nylon (presente nas redes dos tamises) e a borracha siliconada.

Seguidamente verificou-se a existência dos comandos do equipamento (mais especificamente de arranque e paragem do mesmo).

O tamisador deverá ter capacidade de trabalhar com diferentes tipos de rede (diferentes aberturas) consoante o produto a tamisar, assim, registou-se o tipo de redes (tamises) utilizadas e a respetiva abertura das malhas. Atualmente as aberturas utilizadas no tamisador 303 SG10M são: 16, 36 e 144 *malhas/cm²*.

- **Equipamento**

Neste ponto pretende-se verificar as dimensões necessárias que a sala tenha disponível para que o equipamento esteja bem instalado e operacional, tendo em consideração fluxos de material (matéria-prima e produto), de operadores e ainda espaço para possível manutenção do equipamento em causa. A sala deverá ter disponível, no mínimo, 5 vezes a área máxima ocupada pelo equipamento. Posteriormente registaram-se as dimensões do tamisador 303 SG10M, incluindo o chamado “ângulo de ataque” que influencia os fluxos do material no

peneiro. Segundo o manual do fabricante, este ângulo deve ser de 60° (vem de fábrica), por forma a que o fluxo do material seja o mais eficiente, tanto a nível de operação como a nível económico (devido ao possível desgaste do equipamento, ao maior tempo necessário de operação para peneirar o material, etc).

Uma vez que a área total da sala é 41 m² e que a área mínima necessária calculada para a sala foi 2,6 m², o critério de aceitação referido anteriormente foi cumprido.

- **Utilidades**

Por fim, nesta última fase da qualificação de instalação pretende-se verificar as ligações das utilidades necessárias para o correto funcionamento do tamisador. Em relação à ligação elétrica, verificou-se que o equipamento se encontrava instalado em modo trifásico (400V, 50 Hz) e que o seu motor tinha uma potência nominal de 1,5 kW. Seguidamente verificaram-se as condições ambientais da sala, na medida em que, para que o equipamento opere corretamente as condições de temperatura, humidade relativa, classificação da sala face às partículas (classificação descrita no Anexo 1 do volume 4 das boas práticas de fabrico europeias, *Eudralex*) e iluminação deverão ser as adequadas. Segundo o manual das instalações fabris a temperatura e a humidade relativa da sala deverão ter valores inferiores a 25 °C e a 50%HR, respetivamente. Os valores registados de temperatura e humidade relativa, respetivamente, 19,8°C e 40,7%HR, estão em conformidade com o critério de aceitação.

Os valores referentes à iluminação e classificação da sala face às partículas foram retirados do relatório de Salas Limpas do ano 2014 da empresa TradeLabor e são, respetivamente, 475 lux (valor médio) e classe D.

3.2.2. Qualificação de Operação

Posteriormente à QI estar completamente concluída procedeu-se à segunda fase de qualificação, a de operação.

- **Procedimentos**

Neste ponto pretende-se verificar a existência de procedimentos e/ou instruções relativamente ao equipamento, quanto à limpeza, manutenção preventiva e utilização do mesmo. Posteriormente à verificação registaram-se os códigos dos procedimentos existentes, tendo sempre em consideração que os documentos, ou as fotocópias destes, tinham que estar legíveis e completas.

- **Operação**

A pretensão deste último ponto da QO é verificar as características técnicas do equipamento, e o funcionamento genérico de operação do mesmo. Inicialmente foi verificado se os apertos laterais fixavam corretamente os tamises e o suporte dos mesmos à parte de baixo do equipamento (onde se localiza o motor). Posteriormente à averiguação se os fixadores funcionavam adequadamente, procedeu-se ao arranque e paragem consecutivos do

equipamento, por forma a verificar se os comandos que serviam para o efeito funcionavam, e se o propósito do equipamento era atingido.

O equipamento, ao iniciar o seu funcionamento, deve estar relativamente estável, caso contrário, é necessário proceder ao ajuste da inclinação do mesmo, ou averiguar se se encontra numa superfície sem inclinação. Qualquer tipo de instabilidade no tamisador pode influenciar o processo de peneiração e diminuir a eficácia do mesmo, obrigando a que o tempo de operação seja superior para se atingirem os objetivos de produção estabelecidos pela empresa.

Posteriormente ao ponto de operação na QO, e tendo em conta que todos os resultados obtidos se encontraram de acordo com os critérios de aceitação, o tamisador foi considerado corretamente instalado, e a operar de acordo com os requisitos estabelecidos. Deste modo as QI e QO do equipamento foram concluídas, estando em conformidade, podendo-se prosseguir para a etapa seguinte de qualificação, a de desempenho (QP).

3.2.3. Qualificação Performance

Tratando-se de um equipamento que atualmente se encontra em utilização, a qualificação de performance adequada seria retrospectiva, utilizando dados históricos presentes nos registos de lote dos vários produtos que possam passar no equipamento, e também nos relatórios de validação dos processos de fabrico dos mesmos. No entanto, os registos de lote existentes não apresentam os dados necessários para uma boa qualificação retrospectiva do tamisador.

Efetuuou-se uma análise de risco FMEA tendo sempre em vista a qualidade do produto final, e averiguando a possível influência negativa que os parâmetros do tamisador poderiam ter na mesma, vide Tabela 3.2.

Tabela 3.2 - Análise de risco FMEA para o Tamisador Russell Sieve

	Potenciais falhas	S	Causas Prováveis	O	Controlos atuais	D	RPN
Tamisador	Presença de partículas estranhas	4	Abertura da malha do tamisador inadequada ou partida	1	Identificação do Tamis; Verificação da integridade das redes	1	4
	Não homogeneidade dos pós	4			Ensaio de Tamanho de partículas	4	16

As potenciais falhas na qualidade do produto identificadas na análise de risco foram: a presença de partículas indesejáveis na mistura de pós tamisados, e a não homogeneidade dos pós. Tanto a primeira falha como a segunda têm o grau de severidade máximo, isto porque, por

exemplo, caso se encontrem partículas metálicas (provenientes da rede do tamisador) o produto não está em conformidade e é rejeitado. Por forma a se garantir que um determinado comprimido (ou cápsula) terá o desempenho desejado, e que a qualidade do mesmo não é comprometida, um dos parâmetros necessários é a homogeneidade dos pós.

Assim sendo, a QP do tamisador será efetuada através da análise de dados retirados em tempo real, isto é, à medida que a produção do setor for ocorrendo serão retiradas pequenas amostras (cerca de 10 g), por forma a efetuar ensaios de tamanho de partícula (*particle size*). Serão retiradas amostras antes e depois da operação de tamisação ser efetuada por forma a se poder verificar se ocorreu alteração na distribuição granulométrica (devido à tamisação). Verificando que essa alteração existe, implica que a operação de tamisação ocorreu e que teve efeito na mistura em causa, restará apenas demonstrar que esse efeito está relacionado com o tamanho das malhas utilizadas no processo. Isto é, se houver diferenças entre as duas amostras (antes e depois da operação de tamisação), essas diferenças deverão demonstrar que a distribuição granulométrica das partículas é maioritariamente abaixo do tamanho de malhas utilizado. Para além dos ensaios de tamanho de partícula será efetuado um estudo sobre a capacidade de retenção de possíveis contaminantes na rede dos tamises.

Os ensaios de tamanho de partícula foram efetuados aquando do processo de fabrico do produto D, correspondente ao lote D006. Este processo de fabrico tem ao todo três tamisações, pelo que foram retiradas um total de 6 amostras (antes e depois de cada tamisação). Uma vez que nunca tinha sido efetuado este tipo de ensaios para os compostos em causa, foi necessário determinar o tempo de ensaio para a análise de distribuição granulométrica. Para isso começou-se por registar o peso de cada tamis (este passo foi sempre efetuado antes de cada ensaio). No caso da amostra referente ao momento antes da primeira tamisação, retirou-se 10g e colocou-se no tamis do topo. O ensaio foi efetuado durante 5 minutos com uma amplitude de 1,8 mm, no equipamento representado na Figura 3.5. Após a conclusão do ensaio pesou-se novamente os tamises. Sem alterar a posição das partículas nestes tamises, estes foram colocados novamente em cima da base vibratória e foram submetidos a mais 5 minutos de ensaio. Estes passos repetiram-se até que as diferenças, do ensaio atual com o anterior, fossem inferiores a 0,5 g. Procedeu-se da mesma forma para as restantes tamisações.



Figura 3.5 - Peneira Vibratória Retsch AS200 digit

3.2.4. Resultados e Discussão

Para todas as tamisações em estudo o tempo de ensaio determinado foi 10 minutos. Assim, procedeu-se à pesagem de novas amostras e consequentemente a novos ensaios, desta vez de 10 minutos seguidos, a uma amplitude de 1,8 mm. Em termos do Tamisador 303

SG10M, a primeira tamisação é efetuada utilizando um rede de 16 malhas/cm² e as restantes são efetuadas utilizando uma rede de 144 malhas/cm².

Pela Figura 3.6 verifica-se que antes do processo de peneiração, em relação à 1ª tamisação, existe uma percentagem superior de partículas de maiores dimensões (dimensões entre 250 µm e 500 µm) face aos resultados após a tamisação (dimensões entre 75 µm e 125 µm), o que significa que existiam pequenos aglomerados de partículas que, ao passarem no tamisador 303 SG10M, se desagregaram. O mesmo se verifica nas tamisações seguintes, embora estas apresentem uma distribuição granulométrica mais homogênea e, consequentemente, não se tenha verificado grandes diferenças nas mesmas. Por forma a ser possível comparar os resultados obtidos na peneira vibratória com os tamises utilizados no equipamento a qualificar, efetuaram-se medições do tamanho da malha, tendo em consideração a dimensão do fio utilizado para fazer o tamis. No caso do tamis de 16 malhas/cm², cada malha tem uma dimensão de 2,24 mm, no caso do tamis de 144 malhas/cm², cada malha tem uma dimensão de 0,73 mm (730 µm). De acordo com estes registos seria de esperar que, em cada tamisação, se verificasse que a maior parte do tamanho de partículas fosse igual ou inferior à dimensão das malhas em causa. Assim, em relação à primeira tamisação, seria de esperar que a distribuição do tamanho das partículas se encontrasse abaixo de 2,24 mm o que se verifica pela Figura 3.6. Para a segunda e terceira tamisação esperava-se que as distribuições estivessem maioritariamente abaixo de 730 µm, o que também é verificado pela Figura 3.6.

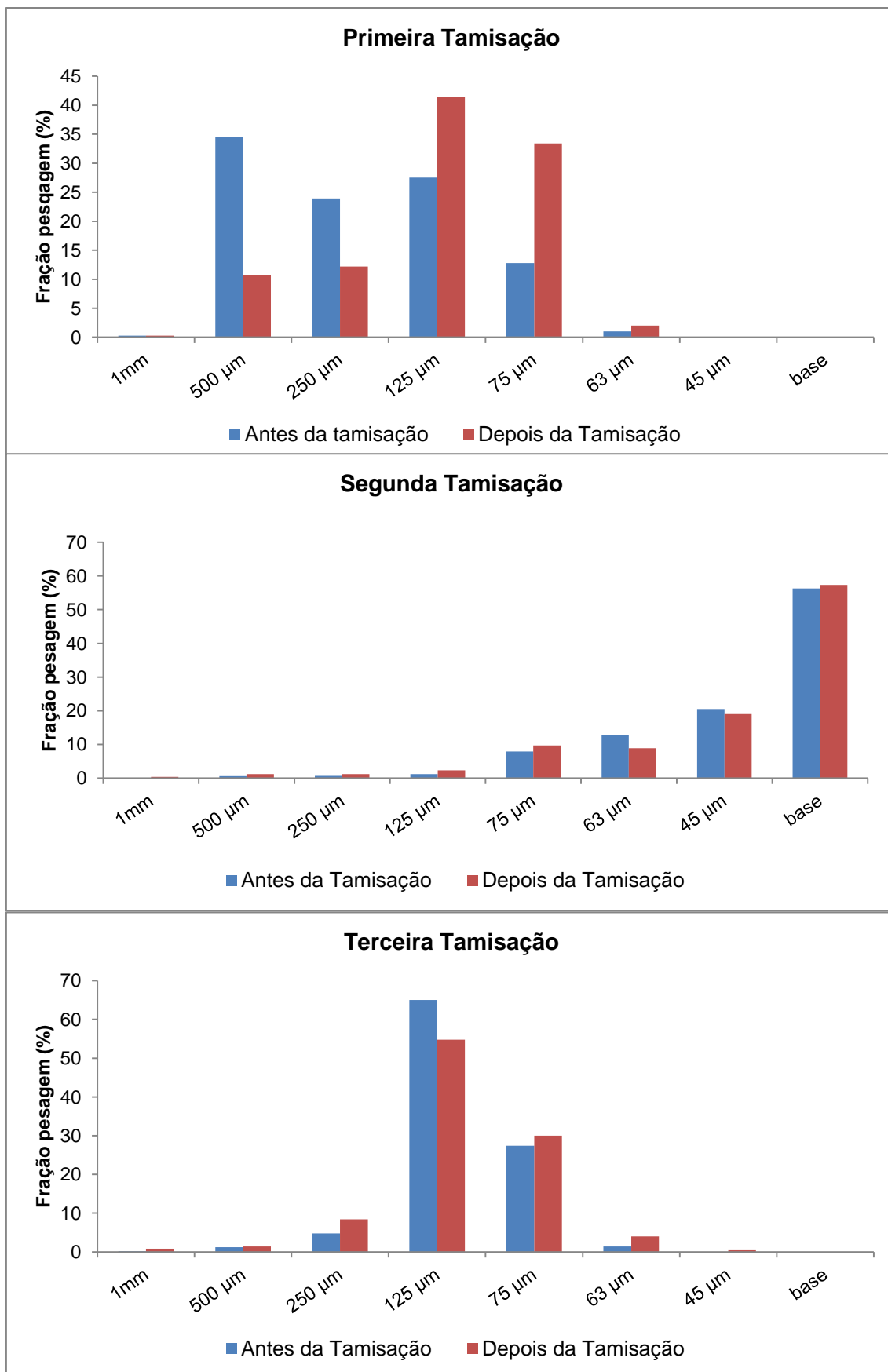


Figura 3.6 - Resultados dos ensaios de tamanho de partícula para as três tamisações

De acordo com estes resultados, é plausível concluir que o Tamisador desfaz pequenos aglomerados e uniformiza a granulometria dos pós.

Para a avaliação da retenção de possíveis contaminantes existentes utilizaram-se 500 g de Lactose. Colocaram-se nove contaminantes de materiais diferentes (diversos tipos de papéis (1,5,6), plásticos (4,9) e metais (2,3,8) e material orgânico (7)), vide Figura 3.7.

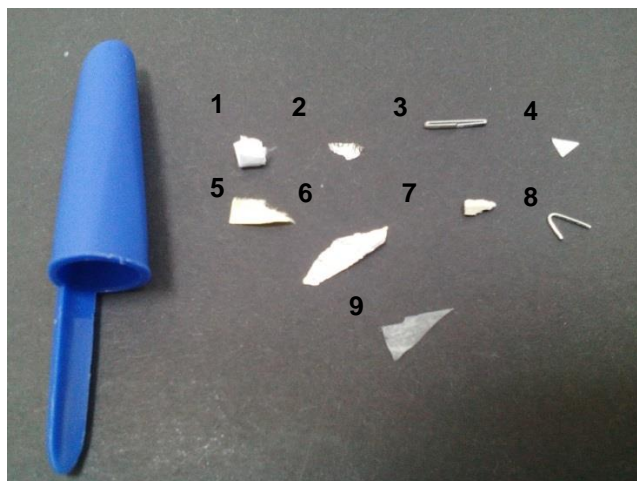


Figura 3.7 - Contaminantes utilizados nos ensaios de retenção para o tamisador 303 SG10M

Em relação aos primeiros dois ensaios, o tamisador conseguiu reter todos os contaminantes, menos o número 3 (que corresponde a um agrafo), vide Tabela 3.3. Em termos de dimensões, este agrafo é maior (0,9 cm) face ao tamanho das malhas (2,24 mm) do tamis utilizado (nos primeiros dois ensaios) o que sugere que o mesmo, devido às vibrações da base, passou num ângulo diferente, que lhe conferiu uma dimensão inferior às malhas. À partida bastaria que um contaminante não ficasse retido aquando a operação de tamisação para que pudesse influenciar negativamente o produto final, no entanto, uma vez que o único contaminante (de um total de 9) que não ficou retido é metálico seria detetado, em último caso, aquando da passagem pelo detetor de metais 303 PDM2M. Por forma a averiguar se o contaminante número 3 continuava a passar pelo processo de tamisação utilizando um tamanho de malha inferior, efetuaram-se mais dois ensaios (com rede de 36 malhas/ cm²).

Tabela 3.3 – Resultados dos ensaios de retenção de contaminantes no tamisador 303 SG10M

	16 malhas/cm ²		36 malhas/cm ²	
Contaminante	Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3	Ensaio 4
1	Retido	Retido	Retido	Retido
2	Retido	Retido	Retido	Retido
3	Não Retido	Não Retido	Retido	Retido
4	Retido	Retido	Retido	Retido
5	Retido	Retido	Retido	Retido
6	Retido	Retido	Retido	Retido
7	Retido	Retido	Retido	Retido
8	Retido	Retido	Retido	Retido
9	Retido	Retido	Retido	Retido

Todos os contaminantes ficaram retidos na rede utilizada nos dois últimos ensaios efetuados. Assim, no segundo conjunto de ensaios, concluiu-se que o tamisador é capaz de salvaguardar o produto final retendo os possíveis contaminantes que possam existir (papel, plástico, metal, etc).

Deste modo pode-se concluir que o tamisador 303 SG10M se encontra apto a funcionar (cumprindo todos os requisitos), e portanto encontra-se qualificado.

Para mais pormenores da QI, QO e QP do tamisador 303 SG10M, encontram-se os respetivos relatórios no Anexo A.2.

3.3. Misturador Bicónico 303 PS11

Como foi dito anteriormente, por forma a garantir que um determinado medicamento é seguro e eficaz, a mistura dos seus componentes deve ser homogénea. Uma mistura sem homogeneidade pode dar origem a medicamentos que tenham variações da quantidade do princípio ativo, alterando a dosagem presente no fármaco.

Uma mistura diz-se perfeita quando a probabilidade de encontrar uma partícula de um determinado componente é igual em todos os pontos da mistura. No entanto, se considerarmos que a operação de mistura obedece à Equação 6 [33]:

$$M = A \times (1 - e^{-Kt}) \quad \text{Equação 6}$$

sendo M o grau de mistura, t o tempo de mistura e A e K duas constantes dependentes do tipo de misturador em causa, das proporções dos componentes da mistura e das suas características. Uma vez que a curva entre o grau de mistura e o tempo da mesma é assintótica, pode-se concluir pela Equação 6 que não é possível obter uma mistura totalmente perfeita. Uma vez que é impossível obter uma mistura perfeita (vide Figura 3.8), quando a mistura obtida contém o mesmo número de quadrados brancos e pretos dispostos de forma aleatória, considera-se a operação de mistura concluída.

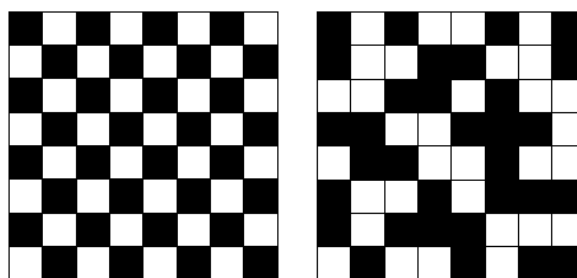


Figura 3.8 - Esquema ilustrativo da mistura perfeita (lado esquerdo) e de uma mistura aleatória (lado direito)

Existem dois tipos de equipamentos de mistura, os de recipiente fixo e os de recipiente móvel, sendo que o misturador bicónico pertence ao segundo. Um misturador bicónico é reconhecido como um reservatório fechado que roda sobre um eixo, transportando os pós à medida que ascende, chegando a um ponto em que obriga as partículas dos pós a cair, sob o efeito da gravidade. O facto da superfície que obriga o movimento das partículas ser cónica, implica que a probabilidade de duas partículas tomarem caminhos paralelos é inferior.

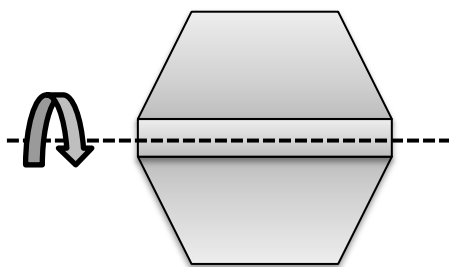


Figura 3.9 - Esquema ilustrativo de um misturador bicónico

Um dos pontos mais importantes para garantir uma eficiência elevada dos misturadores bicónicos é a relação entre o volume do equipamento, e a carga de pós (quantidade) que se pode lá colocar para misturar. Tipicamente, considera-se que o volume útil do misturador equivale a cerca de $2/3$ do volume total do mesmo, isto é, o volume que se pode utilizar para misturar componentes é somente 66% do existente. Deste modo, antes de se proceder a uma mistura tem que se calcular a quantidade de pós que se pode colocar no misturador, de modo a que a eficiência da mistura seja a mais elevada possível e que, portanto, o tempo de mistura ótimo seja o menor possível (menos gasto energético e menos tempo de produção). Outro

ponto essencial para se obter uma mistura homogênea e de qualidade, é garantir que o equipamento de mistura tem uma rotação constante sobre o seu eixo.



Figura 3.10 - Misturador Bicónico 303 PS11

O misturador bicónico 303 PS11 foi construído nos Laboratórios Atral, possui uma tampa movível na parte superior (para carregamento), e uma segunda na parte inferior (para descarregamento). A tampa movível na parte inferior será posteriormente trocada por um sistema de válvula tipo borboleta, por forma a facilitar o processo de descarga. A mistura dos pós é efetuada pela rotação no eixo horizontal do equipamento, a uma velocidade aproximada de 30 rotações por minuto. O funcionamento do equipamento é comandado pelo painel existente no interior da sala, perto do mesmo (vide Figura 3.10).

Considerando um volume total do equipamento de 400 litros, e que o volume útil do misturador 303 PS11 é aproximadamente 266 litros. Deste modo, efetuou-se um levantamento das densidades dos produtos que passam no equipamento, e desenvolveu-se uma tabela representativa da carga máxima a colocar no equipamento, de acordo com a gama de densidades do produto, vide Tabela 3.4. Do ponto de vista prático, esta tabela possibilita uma análise rápida da carga máxima que se pode colocar no misturador, caso apareça um produto novo no setor.

Tabela 3.4 - Cargas máximas a colocar no misturador bicónico de acordo com as densidades do produto

Densidade do produto (g/ml)	Carga máxima a colocar no misturador (kg)
Até 0,5	133
De 0,51 a 0,6	160
De 0,61 a 0,8	213
De 0,81 a 1	266
De 1 a 1,2	319

Nos capítulos 3.3.1, 3.3.2 e 3.3.3 serão descritos os diversos passos da qualificação do misturador biconico 303 PS11 (vide Figura 3.10).

3.3.1. Qualificação de Instalação

- **Identificação**

Para a secção de identificação do QI do misturador biconico 303 PS11 seguiu-se o mesmo procedimento que o descrito na secção 3.2.1, acrescentando o registo das utilidades que o equipamento utiliza: ponto de amostragem FSO 3.3 para a água purificada, e água quente da rede (disponível na sala de lavagem do setor FSO3). O equipamento tem possibilidade de ligação elétrica monofásica ou trifásica, com uma frequência de 50 Hz. Segundo a chapa de identificação do motor, este tem uma potência nominal de 2,2kW.

- **Materiais**

Para além de se ter seguido o mesmo procedimento anteriormente descrito na secção 3.2.1, verificou-se a existência dos comandos de arranque (botão verde) e de paragem (botão vermelho), e ainda da paragem de emergência. Pretendia-se ainda verificar a existência da válvula do fundo, do tipo borboleta. Todos os comandos existentes no equipamento deveriam existir. Atualmente não existe válvula do fundo do tipo borboleta, embora já tenha sido encomendada. A mistura é feita com uma tampa no fundo do misturador em aço inoxidável 316L, que é removida quando há descarga do produto.

O tipo de materiais de construção que porventura podem entrar em contacto com os pós a misturar são: o interior do equipamento e as tampas em aço inoxidável 316L, as juntas de alimentação e de descarga, respetivamente em Teflon e borracha vulcanizada. Durante a recolha de informações dos materiais de construção e da existência dos comandos do equipamento, verificou-se a integridade das juntas e da correia localizada junto ao motor.

- **Equipamento**

Neste ponto seguiu-se o mesmo procedimento descrito na secção 3.2.1. Considerando que a área total da sala é 41 m² e que, segundo o critério de aceitação referido no protocolo, a sala deverá ter disponível, no mínimo, 5 vezes a área máxima ocupada pelo equipamento, procedeu-se à recolha das dimensões do mesmo. O equipamento ocupa no máximo 2 m de comprimento e 1,10 m de largura, pelo que a área máxima ocupada pelo mesmo é 2,2 m². Isto implica que a sala precisa de ter no mínimo 11 m² disponível por forma a garantir que a sala apresenta espaço necessário para todos os fluxos de materiais (matéria-prima), pessoal e de manutenção do equipamento. O critério de aceitação é cumprido, pelo que é possível proceder para a próxima fase da qualificação de instalação.

- **Utilidades**

Para a secção de utilidades seguiu-se o procedimento descrito na secção 3.2.1, acrescentando o registo das seguintes utilidades: água purificada, e água quente da rede. A pressão da água quente da rede pode variar entre os 2,3 e 2,7 bar, sendo que durante a qualificação do misturador obteve-se uma leitura de 2,5 bar. Em relação à pressão da água purificada, também se obteve uma leitura no barómetro de 2,5 bar. Confirmou-se que o equipamento se encontrava ligado à rede elétrica em modo trifásico.

Em relação às condições ambientais da sala, durante a QI do misturador bicónico registou-se uma temperatura e humidade relativa da sala de 19,4°C e 42,2%HR, respetivamente. Deste modo, todos os parâmetros verificados (temperatura, humidade relativa, classificação da sala face às partículas e iluminação da sala) encontram-se dentro dos valores esperados e por isso mesmo, estão conformes e pode-se prosseguir com a qualificação do equipamento.

3.3.2. Qualificação de Operação

- **Procedimentos**

Para este ponto seguiu-se o procedimento descrito na secção 3.2.2.

- **Operação**

Seguiu-se o procedimento descrito na secção 3.2.2, verificando inicialmente o funcionamento dos comandos existentes no painel do equipamento (botão de arranque, de paragem e de paragem de emergência). Existe um temporizador associado ao painel de controlo do equipamento cuja função é somente permitir o arranque do mesmo, isto é, para que o equipamento comece a misturar é necessário que o temporizador esteja diferente de zero. Posteriormente a se ter verificado esta necessidade do equipamento, procedeu-se ao arranque do mesmo durante alguns segundos, e paragem de seguida. Todos os comandos referidos encontram-se a funcionar de acordo com o esperado. Posteriormente procedeu-se à contagem das rotações que o equipamento dava, depois de estabilizar durante um minuto. Ao fim de 30 segundos o equipamento concluiu aproximadamente 14 voltas, atingindo 29 rotações ao fim de 1 minuto. Por fim, verificou-se a estanquicidade do misturador face aos pós, através da rotação do mesmo durante uma dada mistura. Este teste foi realizado aquando da mistura dos componentes correspondentes ao lote D002 do produto D comprimidos revestidos.

Verificou-se que não existe uma área delimitada à volta do misturador bicónico, para proteção do operador aquando do funcionamento do mesmo.

3.3.3. Qualificação Performance

Posteriormente às qualificações de instalação e operação terem sido efetuadas e estarem em conformidade procedeu-se à elaboração de uma análise de risco FMEA para o misturador bicónico, tendo em conta o impacto que o equipamento poderia ter na qualidade do produto, vide Tabela 3.5.

Tabela 3.5 - Análise de risco FMEA para o Misturador Bicónico 303 PS11

	Potenciais falhas	S	Causas Prováveis	O	Controlos atuais	D	RPN
Misturador Bicónico	Quantidade excessiva de pó no misturador	2	A densidade de uma dada matéria-prima é diferente de lote para lote (ou de fabricante para fabricante) do que seria esperado provocando uma carga superior no equipamento	2	Densidade inicial e batida	3	12
	Mistura não homogénea	4	Rotação do misturador não constante	1	Doseamento da Substância Ativa	3	12
			Tempo de mistura insuficiente	2		3	24

As potenciais falhas identificadas na análise de risco FMEA foram: mistura não homogénea e quantidade excessiva de pós no misturador. Tal como já foi referido anteriormente, a mistura dos pós quer-se o mais homogénea possível, isto é, ao compararmos duas quantidades equivalentes da mistura (retiradas de locais diferentes do equipamento) estas contenham a mesma quantidade de substância ativa. No caso do misturador bicónico, quando a rotação do mesmo ao longo do tempo não é constante (por falha técnica, ou mesmo por necessitar de manutenção), ou então quando o tempo de mistura for inferior ao necessário, existe uma maior probabilidade de obter uma mistura não homogénea (se uma mistura de pós necessita de 30 minutos de tempo de mistura para garantir a homogeneidade do produto obtido, a redução ou o aumento deste tempo pode originar segregação de pós, que se refletirá em doseamentos fora de especificação). Por forma a avaliar se os pós que passam no equipamento estão a ser bem misturados, efetuar-se-á uma análise dos resultados do teste de uniformidade de substância ativa. Em relação à falha relacionada com a quantidade excessiva do pó colocada no misturador, esta pode provocar um aumento do tempo de mistura para que esta atinja a uniformidade aceitável, aumentando consequentemente o gasto energético e diminuindo a eficiência do processo. No início do processo de mistura efetua-se uma medição da densidade inicial da mistura, que pode dar uma noção ligeira ao operador sobre se colocou demasiada carga, ou não, no equipamento (considerando as ordens de grandeza que costuma utilizar).

De acordo com a análise FMEA efetuada concluiu-se que se iriam estudar os resultados do doseamento da substância ativa, e que se iria analisar a densidade inicial e batida dos produtos que passam no equipamento (esta última análise será feita a título informativo).

Os dados do doseamento de substância ativa foram retirados dos relatórios de validação do processo dos seguintes produtos: Produto Cliente A (comprimidos revestidos), Produto Cliente B (suspensão oral) e Produto Cliente B (cápsulas). Nos três casos, o ensaio de doseamento de substância ativa foi efetuado retirando amostras da mistura em vários locais do equipamento, utilizando a técnica de quantificação por HPLC por forma a obter os valores do doseamento de substância ativa. Os tempos de mistura aos quais foram retirados as amostras foram: no caso do Produto Cliente A, ao fim de 5 minutos (da mistura final), no caso do Produto Cliente B (suspensão oral), ao fim de 30 minutos (da mistura final), e por fim, no caso do Produto Cliente B (cápsulas), ao fim de 5 minutos (mistura final).

Em cada lote estudado (3 por cada produto), foram recolhidas 5 amostras, de cerca de 2 g de pó, em 5 locais diferentes do misturador, vide Figura 3.11.

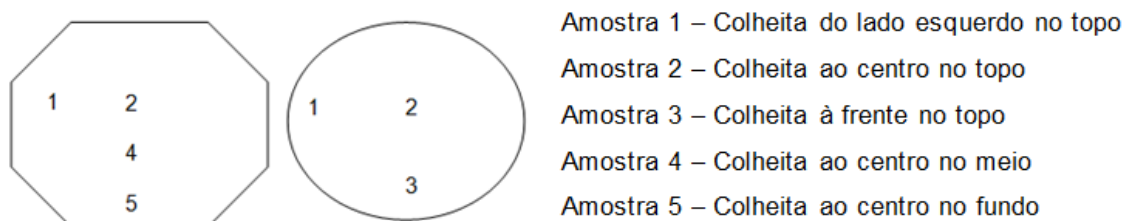


Figura 3.11 - Locais de amostragem para o ensaio de Doseamento de substância ativa (misturador bicónico)

Nos cinco locais amostrados em cada lote, o teor de da substância ativa, do produto cliente A, deve estar compreendido entre os 95% e os 105%, e ter um coeficiente de variação (CV) inferior ou igual a 5% em relação à média, por forma a se poder considerar que o ensaio está em conformidade. No caso dos restantes produtos analisados o doseamento de substância ativa deve estar compreendido entre os 95% e os 110%, vide Tabela 3.6.

Tabela 3.6 - Valores de doseamento de substância ativa e coeficiente de variação

	Produto Cliente A	Produto Cliente B cápsulas	Produto Cliente B suspensão oral
Doseamento de Substância ativa	95%-105%	95%-110%	95%-110%
Coeficiente de variação	≤ 5%	≤ 5%	≤ 5%

A título informativo foi efetuada uma análise das densidades iniciais e batidas dos 36 lotes referentes ao ano 2014 do produto cliente A. Os valores indicativos de densidade inicial e batida são, respetivamente, 0,61 g/ml e 0,77 g/ml.

3.3.4. Resultados e Discussão

Os valores de densidade inicial e batida deram consistentemente de acordo com o esperado, isto é, a densidade batida foi sempre superior ao valor de densidade inicial, vide Figura 3.12.

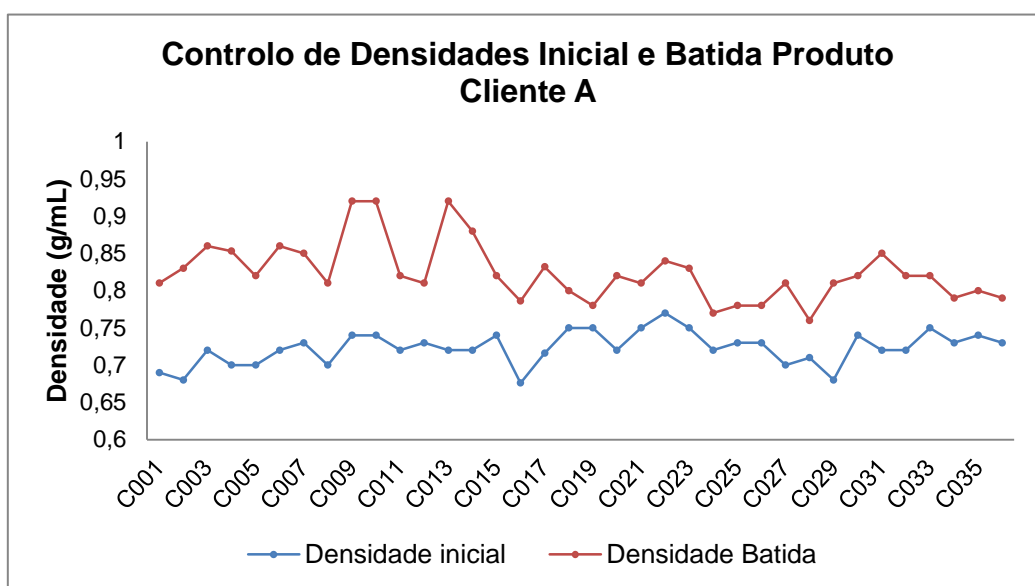


Figura 3.12 - Resultados das Densidades Inicial e batida do produto cliente A

O valor máximo de densidade inicial da mistura obtido nos 36 lotes estudados referentes ao ano 2014 foi de 0,77 g/ml, e o de densidade batida foi de 0,92 g/ml. O desvio padrão nos dois tipos de densidade foi relativamente baixo, o que demonstra que estes parâmetros estão a ter resultados consistentes, vide Tabela 3.7.

Tabela 3.7 - Valores obtidos para média, desvio padrão, valor máximo e mínimo para as densidades inicial e batida do produto cliente A

	Densidade inicial (g/ml)	Densidade batida (g/ml)
Máximo	0,77	0,92
Mínimo	0,68	0,76
Média	0,72	0,82
Desvio padrão	0,02	0,04
Coeficiente de Variação (%)	2,78	4,88

Tal como foi dito anteriormente, a quantidade de pó (carga) que se pode colocar no misturador bicónico é calculada considerando um volume útil correspondente a 2/3 do total, e a densidade do produto. Uma vez que o tempo de mistura que está especificado no registo de lote não foi alterado no ano estudado (2014), e que os valores obtidos de densidade ao longo dos 36 lotes não diferem muito (valores de desvio padrão baixos), é plausível concluir que se tem utilizado uma carga no misturador relativamente constante, até porque o coeficiente de variação em relação à média, nos dois tipos de densidade, é inferior a 5%. Deste modo, é possível concluir que se tem utilizado o equipamento da forma mais eficiente, não aumentando desnecessariamente custos e tempos de produção, por forma a garantir uma mistura em conformidade.

Em relação aos ensaios de doseamento de substância ativa, todos os resultados obtidos estão conforme os critérios de aceitação pré-estabelecidos (vide Figura 3.13, Tabela 3.6 e Tabela 3.8), o que indica que as misturas ficaram homogêneas e que, consequentemente, o equipamento está a funcionar corretamente, e a ter o desempenho pretendido.

Tabela 3.8- Valores obtidos da média e CV nos três produtos (misturador bicónico)

	Produto Cliente A			Produto Cliente B suspensão oral			Produto Cliente B Cápsulas		
Lotes	B003	B004	B005	C001	C002	C003	C001	C002	C003
Média	99,3%	97,8%	99,6%	99,4%	100,2%	100,2%	99,7%	98,8%	100,6%
CV(%)	2,60%	1,10%	2,30%	2,00%	0,38%	0,56%	1,14%	0,73%	0,37%

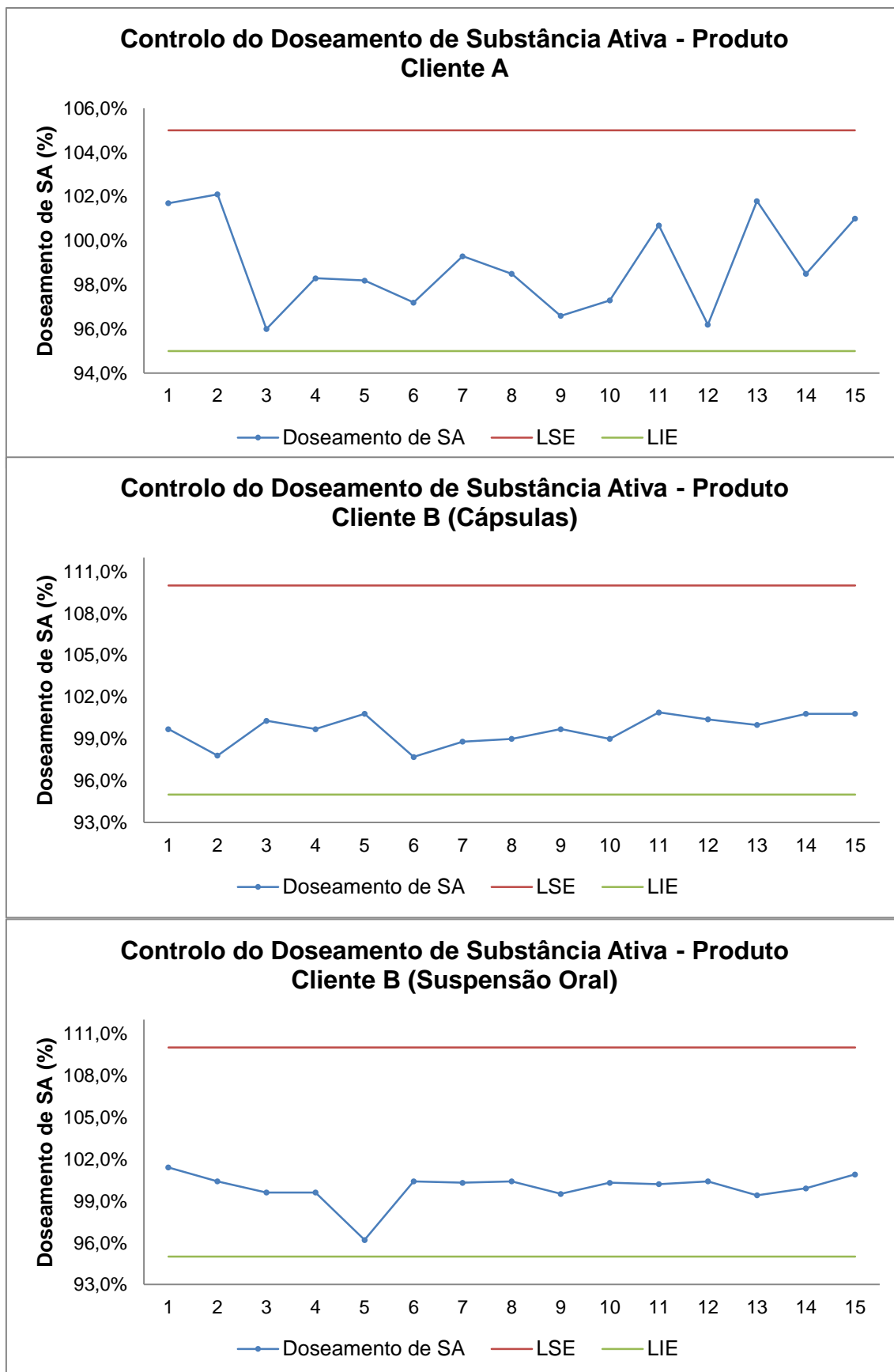


Figura 3.13 - Resultados do Doseamento de substância ativa para produto cliente A e produto cliente B (cápsulas e suspensão oral) (misturador bicónico)

Todos os lotes analisados em cada validação de processo foram misturados a uma velocidade constante de 28 rotações por minuto, o que indica que o misturador bicónico é capaz de manter a mesma velocidade ao longo do tempo de uma mistura, independentemente desse mesmo tempo.

Em suma, no final de todos estes ensaios, pôde-se concluir que o misturador bicónico 303 PS11 encontra-se apto a funcionar (cumprindo todos os requisitos) e portanto encontra-se qualificado.

Para mais pormenores da QI, QO e QP do misturador 303 PS11 encontram-se os respetivos relatórios no Anexo A.3.

3.4. Compactadora 303 PC3

A granulação é um processo de aglomeração, no qual partículas de um determinado pó vão-se ligando entre si (a nível físico, químico ou até mesmo molecular), por forma a darem origem a partículas maiores, os grânulos [34].

Numa indústria farmacêutica os processos de granulação são utilizados por diversas razões: para evitar a segregação dos vários componentes da mistura de pós (ocorre devido à existência de diferenças de tamanho e/ou de densidades dos vários componentes da mistura); para melhorar as propriedades do escoamento da mistura, e para melhorar as características de compactação da mesma. Embora haja prevenção da segregação dos vários componentes da mistura de pós, é importante controlar a distribuição de tamanhos de partícula dos grânulos porque, caso seja demasiado ampla, pode ocorrer segregação dos próprios grânulos e, consequentemente, pode ocorrer variabilidade indesejada no doseamento do produto final. Quando as dimensões dos pós de uma dada mistura são pequenas, estes tornam-se mais coesivos, perdem fluidez, e podem dar origem a uma variabilidade ao nível do peso no produto final (devido a preenchimento deficiente das punções na fase de compressão) [34].

Comparando as partículas iniciais, os grânulos apresentam certas qualidades que podem ser vantajosas para as fases seguintes do processo de fabrico (como a de compressão no caso dos comprimidos), tais como: a densidade da mistura é mais elevada face à inicial, o que pode facilitar o armazenamento e transporte; existir uma menor quantidade de pós finos, o que diminui o risco de contaminação cruzada; por fim, apresentam uma maior fluidez e preenchem de forma mais eficiente as punções existentes numa compressora rotativa [35], [36].

Existem dois processos de granulação: granulação por via-húmida e granulação a seco. A compactação por rolos é um processo unitário de granulação a seco. Durante o processo de compactação por rolos existem dois passos essenciais: o passo de aumento de densidade do

material (formação da placa de compactado), e o passo de granulação da placa de compactado a grânulos.

Em termos de equipamento, a compactadora de rolos 303 PC3 pode ser dividida em três unidades funcionais, vide Figura 3.14 e Figura 3.15.

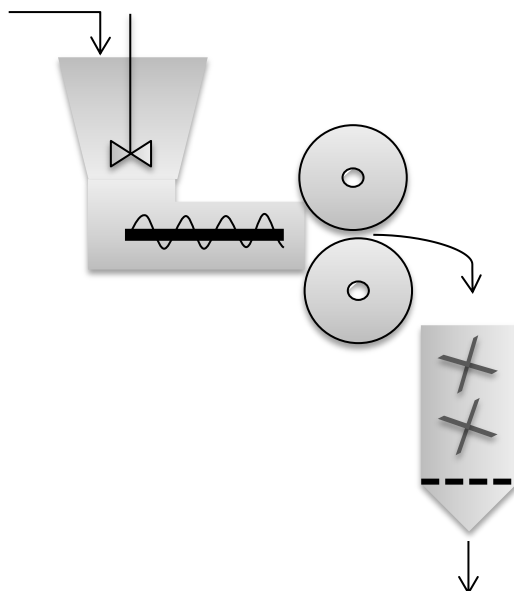


Figura 3.14 - Esquema das unidades funcionais da compactadora de rolos 303 PC3

- Unidade de alimentação: o funil de alimentação contém um agitador pequeno (atualmente a velocidade de rotação do agitador é 12 rpm), que facilita a saída do pó de forma homogênea para o parafuso sem-fim horizontal (a velocidade deste parafuso pode ser alterada por forma a influenciar a espessura da placa de compactado). Este parafuso transporta o material na direção dos rolos de compactação, a uma velocidade conhecida (pré-determinada);
- Unidade de compactação: esta secção é formada por dois rolos dispostos verticalmente que, através da distância entre eles, compactam os pós que vêm do parafuso sem-fim. A velocidade de rotação dos dois rolos é fixa e igual a 7,5 rpm. É nesta unidade do equipamento que ocorre o aumento de densidade do material, através da sua compactação;
- Unidade de granulação e peneiração: a placa de pós compactados é forçada a cair sobre dois granuladores dispostos verticalmente, um sobre o outro, que a quebram constantemente formando os grânulos (a velocidade de rotação dos dois granuladores é fixa e igual a 174 rpm). Estes grânulos são encaminhados (por gravidade) para um tamiz com tamanho de malhas específico e conhecido, que faz com que os mesmos saiam do equipamento com distribuição de tamanhos uniforme e específico.

Nos capítulos 3.4.1, 3.4.2 e 3.4.3 serão descritos os diversos passos da qualificação da compactadora de rolos 303 PC3 (vide Figura 3.15).



Figura 3.15 - Compactadora de rolos 303 PC3

3.4.1. Qualificação de Instalação

- **Identificação**

Para a secção de identificação da QI da compactadora 303 PC3 seguiu-se o mesmo procedimento que o descrito na secção 3.2.1, acrescentando o registo de utilidades que o equipamento utiliza: água de refrigeração (água da rede).

O equipamento foi construído nas instalações dos Laboratórios Atral, tendo como referência um outro equipamento (existente noutra setor) do fabricante *Alexanderwerk* modelo WP 50N/75. Deste modo, o manual existente para a compactadora 303 PC3 foi diretamente adaptado do existente para o equipamento usado como referência.

- **Materiais**

O procedimento utilizado para este ponto foi o mesmo descrito na secção 3.2.1. Verificou-se ainda a existência de todos os comandos instalados no painel frontal do equipamento, incluindo o manómetro que indica a força de compactação utilizada. Verificou-se igualmente a existência do depósito de alimentação (tremonha) e do respetivo agitador, e ainda a existência da rede de peneiração e dos granuladores. Uma vez que o equipamento tem possibilidade de regular a espessura da placa do produto compactado e variar a força de compactação utilizada no processo, procedeu-se à verificação da existência das rodas e alavanca para esses mesmos efeitos.

Por fim, ainda neste ponto, efetuou-se o registo do tipo de materiais de construção das superfícies do equipamento que porventura poderiam entrar em contacto com o produto: desde o depósito de alimentação e respetivo agitador, rolos de compactação, parafuso sem-fim,

granuladores e respetiva caixa envolvente e por fim as redes de peneiração. Todas as superfícies referidas anteriormente são de aço inoxidável, do tipo 316L.

- **Equipamento**

Para a secção de equipamento seguiu-se o procedimento descrito na secção 3.2.1. A área total da sala onde o equipamento se encontra atualmente instalado é 32,2 m², e a compactadora ocupa menos de 1 m² deste modo, o critério de aceitação que refere que a sala deverá ter no mínimo 5 vezes a área máxima ocupada pelo equipamento é respeitado. Ainda neste ponto efetuou-se o registo de todas as redes de peneiração utilizadas no equipamento (36, 64 e 144 malhas/cm²). A integridade destas mesmas redes é verificada cada vez que se utiliza o equipamento.

- **Utilidades**

Seguiu-se o procedimento descrito na secção 3.2.1 acrescentando o registo das seguintes utilidades: água de refrigeração (água da rede). A pressão da água da rede pode variar entre os 2,3 e 2,7 bar, sendo que se registou uma leitura do barómetro de 2,5 bar. Confirmou-se que o equipamento se encontrava ligado à rede elétrica em modo trifásico, e que o motor tinha uma potência nominal de 1,5 kW.

Em relação às condições ambientais da sala, tanto a temperatura como a humidade relativa registadas apresentaram valores de acordo com o critério de aceitação definido (inferior a 25°C e inferior a 50% HR, respetivamente). Os dados referentes à iluminação da sala e classificação da mesma face às partículas foram retirados do relatório de 2014 da empresa externa Tradelabor *Salas Limpas*, e são, respetivamente, 410 lux (valor médio) e classe D.

3.4.2. Qualificação de Operação

- **Procedimentos**

Nesta secção seguiu-se o procedimento descrito anteriormente em 3.2.2.

- **Operação**

Tal como foi anteriormente referido na secção 3.2.2, o âmbito deste ponto consiste na verificação das características técnicas do equipamento, e o funcionamento em operação genérica do mesmo. Deste modo, inicialmente procedeu-se à verificação do funcionamento de todos os comandos existentes no painel de controlo da compactadora, incluindo o funcionamento das luzes sinalizadoras de atividade. Todos os comandos e luzes sinalizadoras presentes no painel de controlo da compactadora estavam operacionais. Posteriormente fez-se um arranque do equipamento durante alguns segundos, seguido de uma paragem do mesmo. Verificou-se ainda o funcionamento das rodas de ajuste de regulação da espessura da placa do produto compactado e de ajuste da força de compactação (situadas na lateral e na parte de baixo do equipamento, respetivamente). Para além da roda de ajuste da força de compactação,

existe também uma alavanca para o mesmo efeito na parte de baixo do equipamento, deste modo verificou-se igualmente o funcionamento da mesma.

O ajuste da espessura da placa do produto compactado é efetuado alterando a velocidade de entrada dos pós nos rolos de compactação (velocidade do parafuso sem-fim). Quando a força efetuada pelo fluxo de entrada do material é superior à força de compactação, o material pode forçar o movimento dos dois rolos de compactação e, conseqüentemente, a espessura da placa aumenta.

Posteriormente ao ponto de operação no QO, e tendo em conta que todos os resultados obtidos se encontraram de acordo com os critérios de aceitação, a compactadora 303 PC3 foi considerada corretamente instalada e a operar de acordo com os requisitos estabelecidos. Deste modo as QI e QO do equipamento foram concluídas, estando em conformidade, podendo-se prosseguir para a etapa seguinte de qualificação, a de desempenho (QP).

3.4.3. Qualificação Performance

Estando as etapas correspondentes à QI e QO concluídas, e em conformidade com os critérios de aceitação pré-estabelecidos, avançou-se para a última etapa de qualificação da compactadora de rolos, a fase de QP. Inicialmente efetuou-se uma análise de risco FMEA, por forma a identificar as falhas que porventura poderiam ter algum impacto negativo na qualidade do produto.

Como já foi referido anteriormente, durante o processo de compactação existem alguns parâmetros da mistura de pós que sofrem alterações, como por exemplo: quanto maior a força de compactação utilizada, maior será a dureza obtida nos comprimidos obtidos na fase de compressão, e conseqüentemente maior será o tempo de dissolução dos mesmos. Deste modo, a análise de risco efetuada evidenciou duas falhas potenciais para a qualidade do produto (vide Tabela 3.9): quantidade elevada de pós finos e a obtenção de dureza e friabilidades elevadas. Em relação à primeira falha referida, uma quantidade excessiva de pós finos na mistura compactada pode posteriormente (na fase de compressão) originar comprimidos com doseamento de substância ativa inadequados e conseqüentemente medicamentos fora da especificação e que não têm o desempenho pretendido. Em relação à dureza e friabilidade, se a força de compactação utilizada na fase de compactação for excessiva, a dureza do comprimido que se consegue obter posteriormente será baixa, e conseqüentemente a friabilidade será elevada.

Tabela 3.9 - Análise de Risco FMEA para a compactadora de rolos 303 PC3

	Potenciais falhas	S	Causas Prováveis	O	Controlos atuais	D	RPN
Compactadora	Quantidade de pós finos elevada	3	Abertura da malha da rede do granulador	2	Identificação da rede do granulador; Rede específica para cada produto	1	6
	Dureza dos comprimidos baixa e friabilidade elevada	4	Força de compactação excessiva	3	Força de compactação definida para cada produto/processo	1	12
					Densidade inicial e batida	3	36

A compactadora de rolos 303 PC3 é um equipamento que se encontra em utilização há alguns anos, pelo que o método de qualificação performance mais indicado para a mesma seria retrospectiva. No entanto, não existem dados históricos suficientes disponíveis por forma a se poder avaliar o desempenho do equipamento. Desta forma, efetuaram-se alguns ensaios (para determinar a densidade inicial e batida), em tempo real com a produção do setor.

Os parâmetros variáveis da compactadora 303 PC3 são: velocidade do parafuso sem fim (entrada da mistura dos pós nos rolos de compactação), e força de compactação exercida. A força gerada pela rotação do parafuso sem-fim força a entrada da mistura de pós para a zona de compactação (entre os rolos), ajudando no aumento de densidade da mesma [37]. Uma velocidade excessiva do parafuso sem-fim pode causar zonas demasiado densas entre os rolos de compactação e forçar a paragem da produção devido a aglomeração de partículas entre os mesmos. No caso em que a velocidade é demasiado baixa, a alimentação na zona de compactação (entre os rolos) pode ser deficiente dando origem a grânulos mais frágeis e com densidade baixa [37]. Grânulos com densidade baixa podem influenciar negativamente as fases posteriores de um processo de fabrico (por exemplo a de compressão). Em qualquer um dos casos referidos, a qualidade dos grânulos formados é comprometida, assim, a velocidade do parafuso sem-fim utilizada na produção de um determinado medicamento deve ser determinada anteriormente à mesma (considerando a fluidez da mistura de pós, a velocidade dos rolos de compactação do equipamento, entre outros fatores), por forma à fase de compactação ser o mais eficiente possível [37]. Em relação à força de compactação, à medida que esta aumenta, os grânulos obtidos vão sendo cada vez mais fortes (mais densos), com menor quantidade de pós finos e consequentemente menor porosidade. No entanto, é necessário ter em conta que se a força de compactação for excessiva, a compressibilidade dos grânulos formados diminui, o que pode dar origem a comprimidos com baixa dureza e alta friabilidade [37]. Caso a força de compactação seja demasiado baixa, os grânulos obtidos podem não ter a densidade, porosidade e quantidade de pós finos desejadas para que a etapa

de compressão dê origem a comprimidos com a especificação pré-definida. Em qualquer um dos casos referidos, a qualidade dos grânulos é comprometida.

Assim, efetuaram-se dois tipos de ensaio: um primeiro ensaio em que só se variou o valor da velocidade do parafuso sem-fim, e um segundo, em que se variava somente a força de compactação. Em cada um dos ensaios efetuados analisou-se a densidade inicial e batida da mistura de pós, no momento anterior e posterior à compactação. Desta forma seria possível verificar se ocorreu alguma alteração nos valores das densidades, após a operação de compactação. Caso se verificassem alterações (para valores de densidade superiores), isso significaria que a compactação tinha sido bem-sucedida e que, conseqüentemente, o equipamento estaria funcional e com o desempenho pretendido.

Os ensaios na compactadora de rolos 303 PC3 foram efetuados utilizando um placebo constituído pelos seguintes componentes: 75% de lactose, 24% amido de milho e 1% de estearato de magnésio. Inicialmente determinou-se, com auxílio de um tacómetro calibrado, a velocidade dos granuladores, a velocidade dos rolos, e por fim a velocidade do agitador presente no funil de alimentação do equipamento. Na compactadora 303 PC3 estes parâmetros são constantes e, conseqüentemente, é plausível considerar que a influência dos mesmos nos vários ensaios efetuados não é determinante para a conclusão que se pode retirar destes. Antes de se começar com os ensaios de compactação, determinaram-se os valores da densidade aparente (inicial) e batida da mistura de pós, utilizando uma proveta de 50 ml e tendo em consideração a Equação 7 (corresponde ao ensaio zero).

$$Densidade = \frac{massa_{pp} - massa_p}{volume} \quad \text{Equação 7}$$

sendo $massa_{pp}$ a massa da proveta mais a mistura de pós, $massa_p$ a massa da proveta vazia, e $volume$ o valor correspondente ao volume inicial (caso se pretenda calcular a densidade aparente) e volume depois das batidas (caso se pretenda calcular a densidade batida). Deste modo, começou-se por se pesar a proveta de 50 ml vazia e registou-se o respetivo peso, posteriormente encheu-se a proveta com a mistura de pós até atingir um volume total de 50 ml. Voltou-se a pesar a proveta, agora cheia, e registou-se o valor.

Após as medições referentes à densidade aparente e batida da mistura de pós (sem compactação) estarem concluídas, colocou-se a mistura no funil de alimentação do equipamento. Uma vez que a roda referente à velocidade do parafuso sem-fim não apresenta qualquer tipo de numeração relacionada com o valor da velocidade do mesmo, verificou-se o número de voltas máximo que a roda conseguia efetuar. Deste modo foi possível determinar três velocidades do parafuso sem-fim para os ensaios: uma velocidade mínima, média e máxima. Nestes três ensaios efetuados o valor da força de compactação utilizada foi aproximadamente 28 kg/cm^2 . Em cada um dos ensaios efetuou-se a medição das densidades aparente e batida, como explicado anteriormente.

Posteriormente aos ensaios referentes à velocidade do parafuso sem-fim estarem concluídos, efetuaram-se os referentes à força de compactação. O procedimento para estes ensaios foi o mesmo descrito anteriormente, mas desta vez apenas se alterou a força de compactação mantendo a velocidade do parafuso sem-fim constante, no valor mínimo.

3.4.4. Resultados e Discussão

Para os dois tipos de ensaio efetuados na compactadora 303 PC3 (referentes à alteração na velocidade do parafuso sem-fim, e alteração na força de compactação) utilizaram-se ao todo 3 kg de placebo. Na Tabela 3.10 e na Tabela 3.11 encontram-se descritos os valores referentes aos parâmetros constantes da compactadora 303 PC3, e ainda os valores referentes aos parâmetros alterados nos dois tipos de ensaio efetuados.

Tabela 3.10 - Valores dos parâmetros do equipamento nos ensaios de alteração da velocidade do parafuso sem-fim

	Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3
Velocidade granuladores (rpm)	174	174	174
Velocidade dos rolos (rpm)	7,5	7,5	7,5
Velocidade do sem-fim	Mínima	Média	Máxima
Velocidade do agitador da tremonha (rpm)	12	12	12
Força de compactação (kg/cm²)	28	28	28

Tabela 3.11 - Valores dos parâmetros do equipamento nos ensaios de alteração da força de compactação

	Ensaio 1	Ensaio 2
Velocidade granuladores (rpm)	174	174
Velocidade dos rolos (rpm)	7,5	7,5
Velocidade do sem-fim	Mínima	Mínima
Velocidade do agitador da tremonha (rpm)	12	12
Força de compactação (kg/cm²)	28	40

Em relação aos ensaios em que se alterou a velocidade do parafuso sem-fim, tal como foi referido anteriormente, seria de esperar que ocorresse um aumento gradual da densidade da mistura, com o aumento da velocidade do parafuso sem-fim, o que se verifica na Figura 3.16. Os valores de densidade aparente e batida, referentes ao Ensaio 0 correspondem à mistura de pós antes da compactação. A ligeira diminuição dos valores de densidade aparente

entre o Ensaio 2 e o Ensaio 3 pode estar relacionada com um mau enchimento inicial da proveta utilizada. No entanto, uma vez que os valores obtidos na densidade batida no Ensaio 2 para o Ensaio 3 aumentaram, é plausível concluir que o aumento da velocidade do parafuso sem-fim implica um aumento da densidade da mistura de pós.

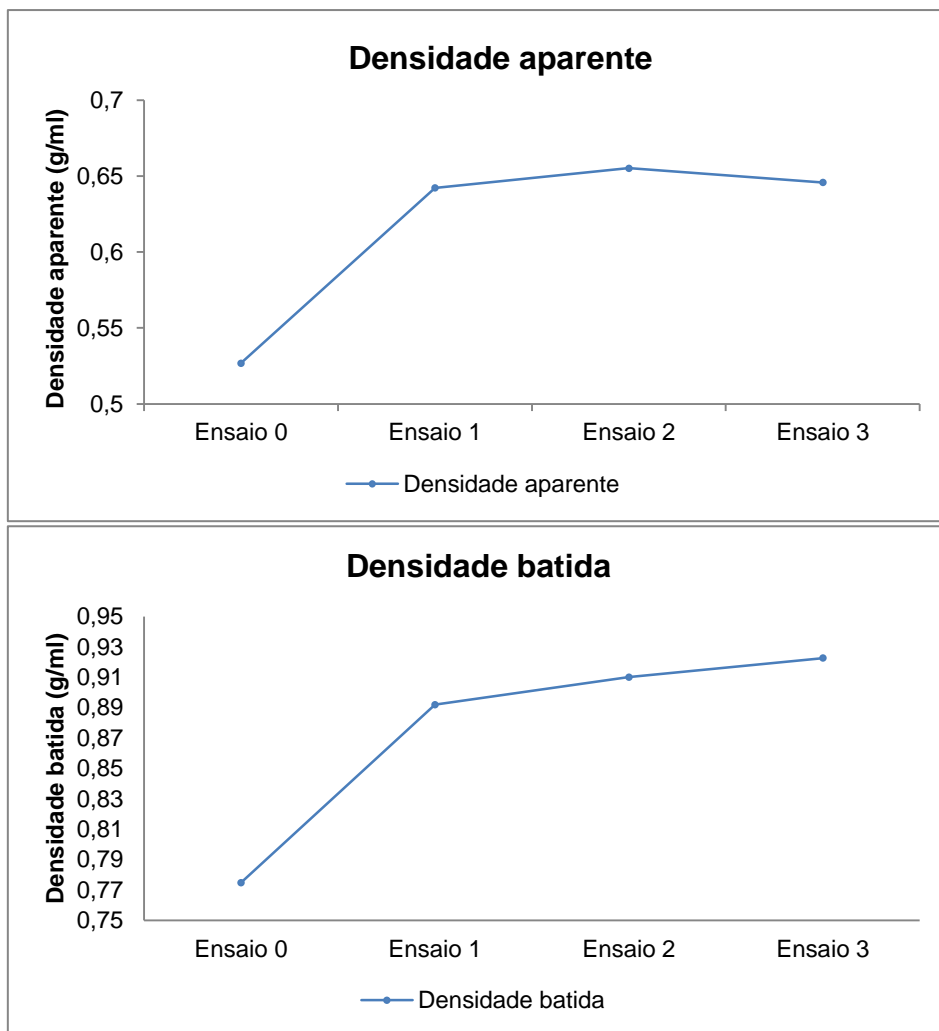


Figura 3.16 - Valores de densidade aparente e batida obtidos nos ensaios de alteração de velocidade do parafuso sem-fim

Tal como foi referido anteriormente, um aumento da velocidade provoca uma sobrealimentação na zona de compactação, o que faz com que a distância entre os rolos de compactação aumente (devido a uma maior força entre os mesmos) provocando uma espessura da placa de compactado maior. Na Tabela 3.12 verifica-se o aumento da espessura da placa de compactado obtida com o aumento da velocidade do parafuso sem-fim.

Tabela 3.12 – Espessura da placa de compactado nos ensaios de alteração da velocidade do parafuso sem-fim

	Espessura (mm)
Ensaio 0	-
Ensaio 1	0,67
Ensaio 2	1,32
Ensaio 3	1,72

Em relação aos ensaios em que se alterou a força de compactação exercida, seria de esperar que à medida que a força aumentasse a densidade dos grânulos também aumentasse, o que se verificou nos resultados apresentados na Figura 3.17. Com o aumento da força de compactação a porosidade dos grânulos obtidos diminui e, conseqüentemente, a quantidade de pós finos existentes também, deste modo a densidade dos mesmos aumenta possibilitando, posteriormente, a obtenção de comprimidos com grau de dureza e friabilidade desejáveis devido a um melhor enchimento da matriz (na fase de compressão). Os valores referentes ao Ensaio 0 representam a densidade aparente e batida antes da compactação. Pela Figura 3.17 é plausível concluir que, com o aumento da força de compactação exercida, se obtêm grânulos com maior densidade.

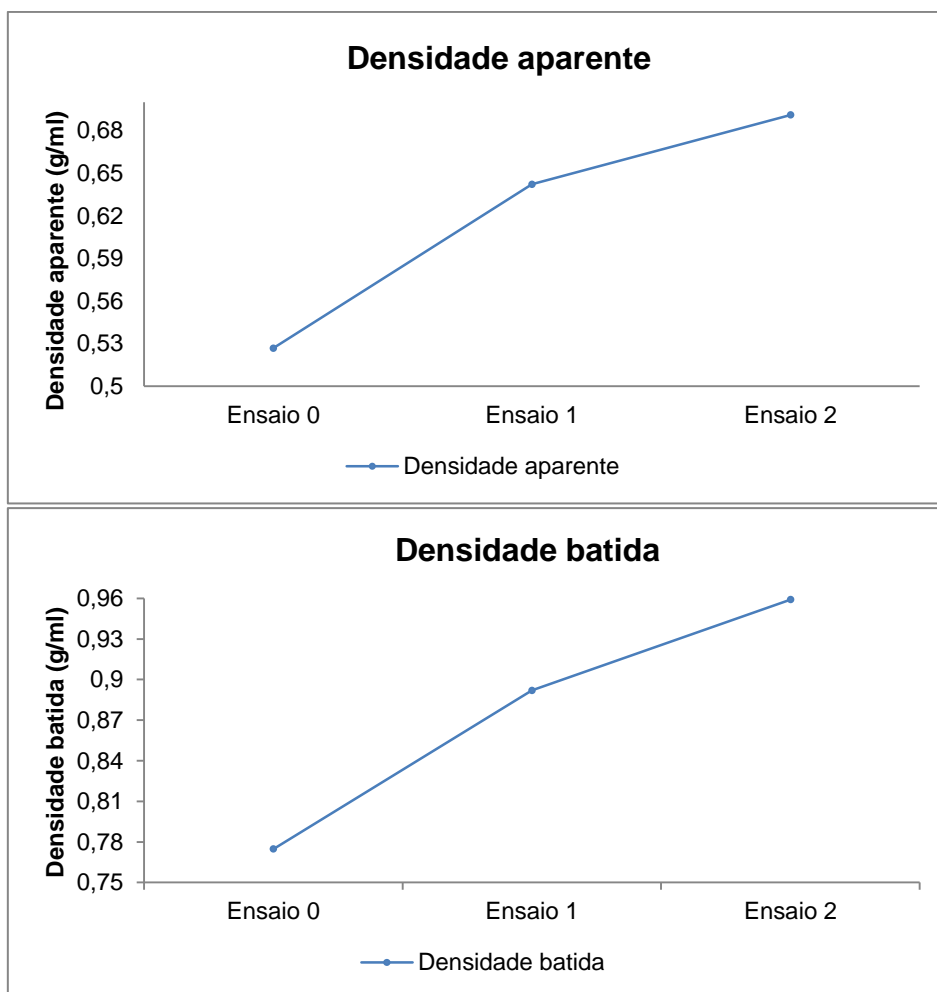


Figura 3.17 - Valores de densidade aparente e batida obtidos nos ensaios de alteração de força de compactação

Nos ensaios referentes ao processo de compactação alterando somente a velocidade do parafuso sem-fim, obteve-se um aumento gradual na densidade batida. O mesmo se conclui dos ensaios referentes ao processo de compactação em que apenas se alterou a força de compactação exercida. Estas duas conclusões apontam para a ocorrência de compactação do placebo utilizado, o que indica que o equipamento teve o desempenho pretendido. Deste modo pode-se concluir que a compactadora de rolos 303 PC3 se encontra apta a funcionar (cumprindo todos os requisitos), e portanto encontra-se qualificada.

Para mais pormenores da QI, QO e QP da compactadora 303 PC3 encontram-se os respectivos relatórios no Anexo A.4.

3.5. Máquina de Comprimir

Os comprimidos resultam da compressão entre dois punções verticais (punção superior e inferior), e uma peça perfurada (matriz). O processo de compressão pode ser dividido em três etapas: uma fase inicial em que ocorre o preenchimento da matriz devido a forças gravitacionais, uma segunda fase em que ocorre a formação do comprimido, e por fim a fase de ejeção do comprimido, vide Figura 3.18 [34]. A distribuição dos pós para dentro das matrizes é o mais constante possível (por forma a gerar comprimidos com peso uniforme e maior homogeneidade), devido ao auxílio de um sistema distribuidor com aranhas [38].

Na segunda etapa referida, ocorre a descida do punção superior que, ao entrar na matriz, comprime a mistura contra o punção inferior, e o comprimido é formado. Uma vez que a compressão dos pós é efetuada de forma gradual (o punção superior vai descendo e, consequentemente, exercendo pressão à medida que o prato de matrizes roda), formam-se comprimidos com uma estrutura mais homogênea, e com menos ar capturado entre os interstícios. Posteriormente à força máxima de compressão ser aplicada, o punção superior sobe, iniciando a fase de descompressão. Seguidamente o punção inferior eleva-se até alcançar o nível superior da matriz, ejetando o comprimido, e volta a descer, por forma a prosseguir com o ciclo de rotação do equipamento. O comprimido é retirado da matriz com auxílio de um sistema de arrasto.

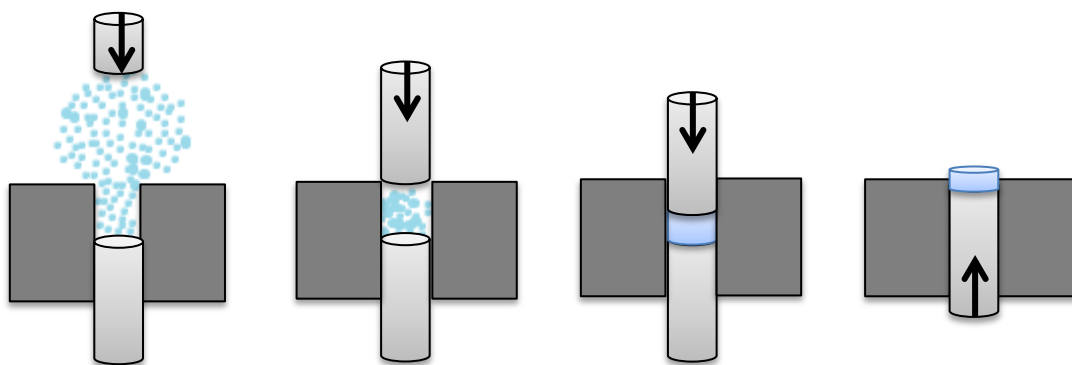


Figura 3.18 - Etapas do processo de compressão

O peso de um comprimido é então determinado pelo volume de granulado que fica preso entre os dois punções e a matriz. Deste modo, para que no final se obtenham comprimidos com o mesmo peso, é necessário que o produto granulado apresente consistência nas suas características físicas (tais como densidade, homogeneidade, entre outras). Se isto for observado, a relação peso-volume da mistura manter-se-á constante e os comprimidos apresentarão pesos semelhantes, e consequentemente estarão em conformidade com as especificações da autorização de introdução de mercado (AIM). A dureza de um comprimido resulta da pressão exercida na mistura de granulado pelo punção superior e pela posição mais baixa que esta atinge durante todo o seu percuso. Embora seja necessário atingir um certo grau de dureza para os comprimidos, por vezes é necessário ter em consideração que, se a força de compressão utilizada for demasiado elevada, não só pode provocar ruptura das peças essenciais do equipamento, como pode dar origem a comprimidos não desagregáveis [33].

3.5.1. Máquina de Comprimir 303 PT1

O modelo da máquina de comprimir 303 PT1 é RUD do fabricante Killian, e apresenta ao todo 20 punções (quatro punções são atualmente cegos), e consequentemente, um prato rotativo com espaço para 20 punções (vide Figura 3.19). Segundo o manual do fabricante, este equipamento, pode atingir uma pressão de 85 kN, e o motor apresenta uma potência nominal de 2,2 kW.



Figura 3.19 – Máquina de Comprimir 303 PT1

Nos capítulos 3.5.1.1, 3.5.1.2 e 3.5.1.3 serão descritos os diversos passos da qualificação da máquina de comprimir 303 PT1 (vide Figura 3.19).

3.5.1.1 Qualificação de Instalação

- **Identificação**

Para a secção de Identificação da máquina de comprimir 303 PT1 seguiu-se o mesmo procedimento descrito em 3.2.1. Inicialmente, verificou-se que o equipamento tinha presente código interno. Embora exista manual do fabricante, este não se encontra totalmente completo. O equipamento tem possibilidade de ligação elétrica em modo trifásico e monofásico, e apresenta ligação à Terra. O motor da máquina de comprimir tem uma potência nominal de 2,2 kW.

- **Materiais**

Nesta fase da QI pretende-se verificar o tipo de materiais de construção presentes no equipamento, e que possam porventura entrar em contacto com o produto. A tremonha e a rampa de saída são de aço inoxidável 316L, e as matrizes de aço carbono. Os punções utilizados nesta máquina de comprimir são de aço revestido com liga de cromo. Todas as superfícies analisadas não apresentavam qualquer tipo de danos visíveis (como amolgadelas e fissuras). Para além do tipo de materiais de construção verificou-se a existência de todos os comandos/botões presentes no equipamento, e ainda todos os volantes e manivelas (para ajuste do enchimento, do peso dos comprimidos, da velocidade da compressão e da força exercida). Foi igualmente verificado a presença de todos os acessórios do equipamento, como a tremonha e a rampa de saída dos comprimidos.

Todos os pontos verificados estão conforme os critérios de aceitação, pelo que se pôde prosseguir com a qualificação de instalação do equipamento.

- **Equipamento**

Neste ponto efetuaram-se medições à máquina de comprimir, por forma a se determinar a área máxima que a mesma ocupa na sala onde se encontra instalada, contabilizando o espaço ocupado pelas rodas/volantes de ajuste presentes na mesma.

Chegou-se a um valor de 0,59 m² para a área máxima ocupada, pelo que, segundo o critério de aceitação, a sala deveria ter disponível, no mínimo, 2,95 m² por forma a garantir o bom funcionamento do equipamento, contabilizando fluxos de materiais (matérias-primas e produto) e de pessoas. Uma vez que a sala tem uma área total de 32,2 m², o critério foi cumprido.

- **Utilidades**

O equipamento encontra-se ligado à instalação elétrica em modo trifásico. Em termos das condições ambientais, registou-se uma temperatura de 20,8°C e uma humidade relativa de 45,6%HR. Estas duas medições foram efetuadas por termo-higrómetro calibrado, e encontram-se dentro dos critérios de aceitação estabelecidos.

Em relação às condições de iluminação e classificação da sala face às partículas, os valores foram retirados do relatório *Salas Limpas* da empresa *TradeLabor* referente ao ano 2014. Todos os pontos verificados nesta fase da QI estão conforme os critérios de aceitação pré-estabelecidos.

3.5.1.2 Qualificação de Operação

Posteriormente à QI estar totalmente concluída e com todos os pontos em conformidade, foi possível prosseguir para a segunda fase de qualificação, a QO.

- **Procedimentos**

Primeiramente efetuou-se o registo de todos os documentos de instrução de limpeza, de utilização do equipamento, e manutenção preventiva. Uma vez que todos os documentos existiam e se efetuou o registo dos respetivos códigos internos, foi possível prosseguir com a QO. Foi ainda verificado que estes procedimentos se encontram disponíveis para os operados que utilizam o equipamento.

- **Operação**

Para a secção de operação pretendia-se verificar as características técnicas do equipamento, e o funcionamento genérico do mesmo. Inicialmente foi verificado se todos os comandos existentes na máquina de comprimir funcionavam de acordo com o esperado, neste caso o comando para ligar e desligar a mesma. Posteriormente fez-se o arranque da máquina, e ainda com a mesma a funcionar, variou-se a velocidade de compressão, ajustando o volante respetivo. Foi igualmente verificado o funcionamento das restantes manivelas e volantes existentes no equipamento.

Uma vez que o equipamento já não é recente, verificou-se o valor máximo da velocidade de compressão que conseguia atingir. De acordo com o fabricante, o equipamento conseguia atingir 50 000 UN/hora.

$$velocidade\ compressão_{máxima} = n^{\circ}de\ punções \times velocidade\ rotação_{máxima} \quad \text{Equação 8}$$

Utilizando a Equação 8, e sabendo que, atualmente, a rotação máxima do prato de matrizes é de 22 rpm, e que se utilizam 16 punções, o equipamento consegue produzir 21 120 UN/hora. Os punções para este equipamento deverão ser ao todo 16 (porque 4 são cegos), e deverão ser do tipo 32 da Killian. Todos os critérios de aceitação foram cumpridos.

No final destes testes, e uma vez que todos os resultados obtidos se encontravam de acordo com os critérios de aceitação pré-estabelecidos, concluiu-se que a máquina de comprimir 303 PT1 se encontra bem instalada, e a operar de acordo com o esperado. Assim, considera-se que as qualificações de instalação e operação estão concluídas e em conformidade, e é possível prosseguir para a última fase de qualificação.

3.5.1.3 Qualificação Performance

Na Tabela 3.13 encontra-se a análise de risco efetuada, que inclui as falhas potenciais, as causas prováveis das mesmas, e os controlos existentes atualmente na empresa para avaliar/ prevenir essas mesmas falhas. Esta análise de risco foi efetuada tendo como objetivo salientar a influência negativa que o equipamento em causa poderia ter na qualidade do produto final (comprimidos). O critério utilizado para definir quais os dados que se deveriam estudar no equipamento foi um valor de RPN superior ou igual a 18. Assim, para a máquina de comprimir 303 PT1, destacam-se quatro falhas:

- Peso do comprimido fora da especificação;
- Tamanho do comprimido fora da especificação;
- Comprimidos não dissolvem na especificação;
- Doseamento de substância ativa não uniforme nos comprimidos.

Tabela 3.13 – Análise de risco FMEA para as máquinas de comprimir 303 PT1 e 303 PT4

	Potenciais falhas	S	Causas Prováveis	O	Controlos atuais	D	RPN
Máquina de comprimir	Peso do comprimido fora da especificação	4	Tamanho inadequado dos grânulos do pó; força de compressão inadequada; preenchimento incorreto das matrizes (velocidade de compressão inadequada)	3	Determinação do Peso médio e do peso individual	3	36
	Tamanho do comprimido fora da especificação	4	Força de compressão inadequada	3	Dureza; espessura	3	36
	Comprimidos com falhas físicas (laminação)	4	Punções inadequadas, sujas ou danificadas; Baixa humidade dos grânulos	2	Inspeção visual aos comprimidos; humidade do pó granulado	2	16
	Comprimidos não dissolvem na especificação	4	Força de compressão excessiva; elevada dureza dos comprimidos	2	Dureza; análise de Dissolução	3	24
	Doseamento de SA não uniforme nos comprimidos	3	Enchimento incompleto das matrizes; Presença de pós finos superior ao desejável	2	Doseamento de SA	3	18
	Comprimidos com capeamento	4	Velocidade de compressão demasiado elevada	2	Velocidade de compressão pré-definida para cada produto	1	8
	Aderência dos comprimidos (<i>sticking, picking</i>)	4	Punções inadequadas	2	Identificação do tipo de punções para cada produto	1	8

Quando a mistura de pós a comprimir contém a quantidade certa de pós finos, o preenchimento da matriz é mais apropriado, e obtêm-se comprimidos com o peso, dureza e friabilidade desejados. No entanto, uma quantidade excessiva de pós finos pode resultar em comprimidos com baixa dureza (elevada friabilidade), doseamento de substância ativa não uniforme, e ainda peso dos mesmos fora da especificação. Quando a dureza dos comprimidos é baixa, pode ainda originar comprimidos com o fenómeno de laminação [39]. Este fenómeno pode igualmente ser causado por grânulos com baixo teor de água (humidade baixa), por falta de coesão, e punções sujos e/ou danificados. Uma das falhas potenciais com RPN elevado foi o peso dos comprimidos obtidos fora da especificação. O peso do comprimido está diretamente relacionado com a quantidade de pó que entra na matriz [33][40]. Assim, é plausível concluir que qualquer fator que possa influenciar essa quantidade, influencia o peso do comprimido. Fatores tais como um enchimento incorreto da matriz, devido a um tamanho dos grânulos não uniforme e/ou a uma percentagem de pós finos inadequada, dão origem a comprimidos com peso fora da especificação. Em relação ao tamanho dos comprimidos, quanto maior for a força de compressão utilizada, menor será a espessura do comprimido obtido e, conseqüentemente, maior será a dureza do mesmo (e menor a friabilidade) [40].

Uma vez que este equipamento se encontra atualmente em utilização, e existem dados históricos suficientes (nos registos de lote dos produtos, e na validação de processo de fabrico dos mesmos) para avaliar o desempenho do mesmo, foi efetuada uma qualificação retrospectiva. Assim, por forma a averiguar o desempenho da máquina de comprimir 303 PT1, será efetuado um estudo aos seguintes parâmetros: peso médio e peso individual, espessura, dureza, friabilidade e doseamento de substância ativa dos comprimidos.

3.5.1.4 Resultados e Discussão

Para a QP retrospectiva da máquina de comprimir 303 PT1 analisaram-se os registos de lote do produto cliente A referentes ao ano 2014, e ainda o relatório de validação do processo de fabrico do mesmo produto. Inicialmente procedeu-se à análise dos registos do peso médio dos comprimidos do produto cliente A (dos núcleos, ou seja, dos comprimidos antes do revestimento), tendo em conta os critérios de aceitação descritos na Tabela 2.3 e ainda as considerações descritas no subcapítulo 2.2.3.

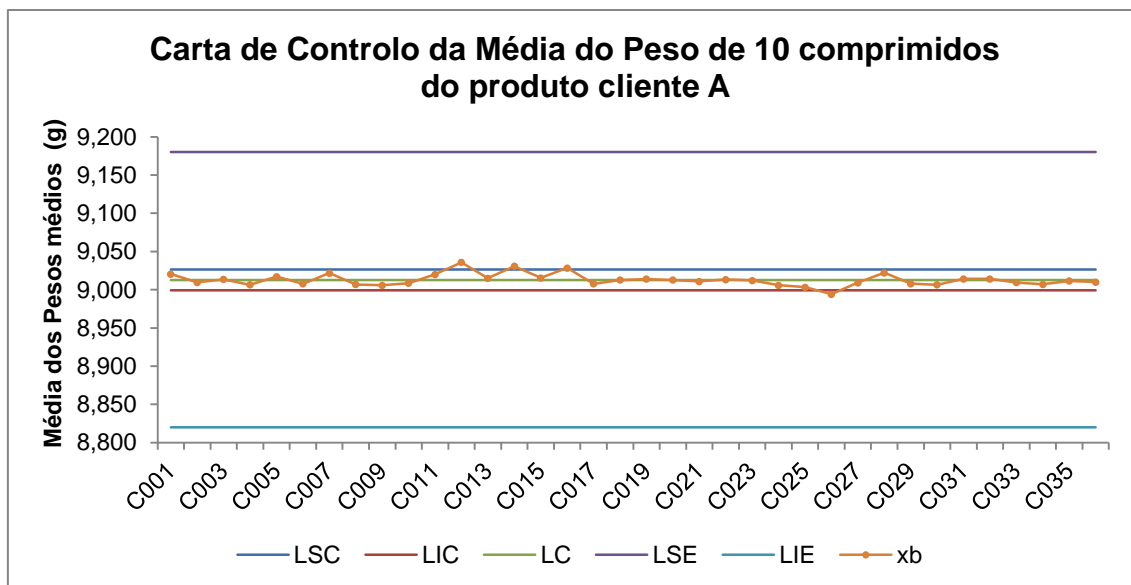


Figura 3.20- Carta de Controlo da média do peso médio do produto cliente A

A avaliação da média do peso de 10 comprimidos do produto cliente A foi decorrente da análise de dados de 10 comprimidos, recolhidos a cada 15 minutos ao longo do lote (o que corresponde a 1239 amostras dos 36 lotes analisados). Na Figura 3.20, cada ponto representa a média do peso de 10 comprimidos do total de amostras efetuadas em cada lote. Observa-se que a média global do processo (9,013 g) está descentrada do valor nominal de 9,000 g (referente ao peso médio dos 10 comprimidos), e que os desvio padrão do processo foi de 0,029 g, vide Tabela 3.14. A disposição dos pontos nos gráficos de controlo está dentro dos limites de controlo, excetuando 4 pontos (lotes C012, C014, C016 e C026). Embora existam estes pontos fora do controlo, o processo encontra-se sempre em conformidade com os critérios de aceitação.

Tabela 3.14 - Parâmetros carta de controlo da média do peso de 10 comprimidos do produto cliente A

LSE	9,18 g	Cp	2,095	Média	9,013 g
LIE	8,82 g	Cpk máximo	1,945	Desvio Padrão	0,029 g
LSC	9,026 g	Cpk mínimo	2,244	n	36
LIC	8,999 g	Cpk	1,945		

Em relação à capacidade do equipamento gerar comprimidos com um peso médio consistente ao longo dos vários lotes, o valor do índice de capacidade do processo deu superior a 1,33, pelo que se pode concluir que o processo é capaz de cumprir com as especificações. O valor de Cpk foi também superior a 1,33, o que indica que o processo é efetivamente capaz, mas ligeiramente descentrado do valor nominal de 9,000 g pois $C_{pk\ máximo} \neq C_{pk\ mínimo}$.

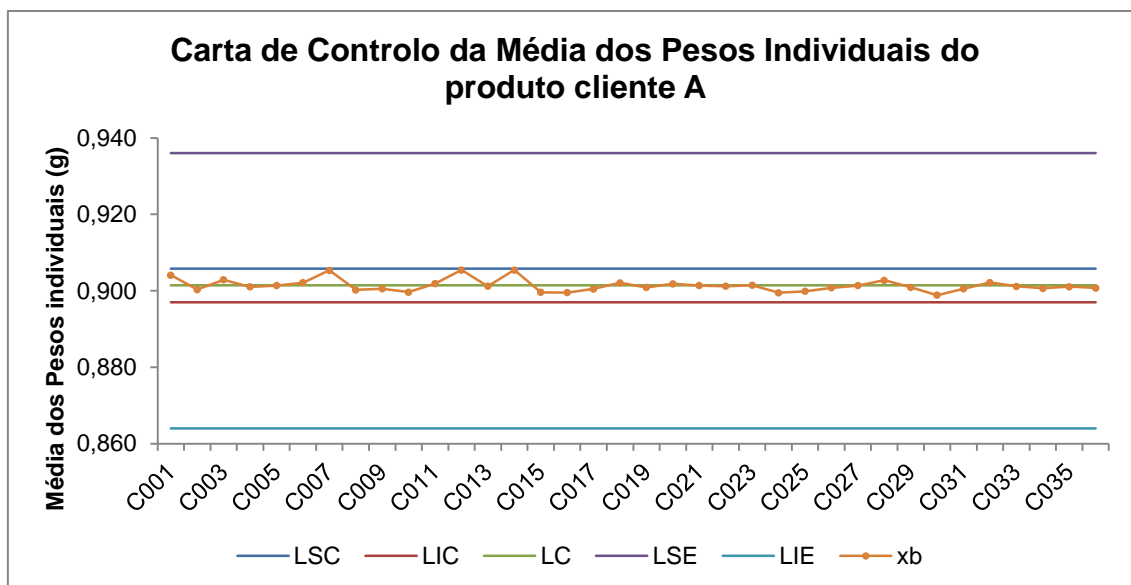


Figura 3.21 - Carta de controlo da média dos pesos individuais do produto cliente A

A avaliação dos pesos individuais foi decorrente da análise de dados de 20 comprimidos recolhidos individualmente no início da compressão, e de hora em hora (o que corresponde a 6699 amostras dos 36 lotes analisados). Na **Figura 3.21**, cada ponto representa a média do peso dos comprimidos do total de amostras efetuadas em cada lote. Observa-se que a média global do processo (0,901 g) está ligeiramente descentralizada do valor nominal de 0,900 g, e que o desvio padrão do processo foi de 0,009 g, vide Tabela 3.15.

Tabela 3.15 - Parâmetros carta de controlo dos pesos individuais do produto cliente A

LSE	0,936 g	Cp	1,341	Média	0,901 g
LIE	0,864 g	Cpk máximo	1,289	Desvio Padrão	0,009 g
LSC	0,906 g	Cpk mínimo	1,394	n	36
LIC	0,897 g	Cpk	1,289		

A disposição dos pontos nos gráficos de controlo está dentro dos limites de controlo e de especificação. Em relação aos índices de capacidade do processo, pôde-se concluir que o processo é capaz ($C_p \geq 1$), e que está ligeiramente descentrado ($C_{pk \text{ máximo}} \neq C_{pk \text{ mínimo}}$). Todos os pontos estão dentro dos limites de especificação pré-definidos, pelo que o processo está conforme os critérios de aceitação, e é plausível concluir que a máquina de comprimir 303 PT1 é capaz de produzir, consistentemente, comprimidos com peso individual em conformidade com os critérios pré-estabelecidos.

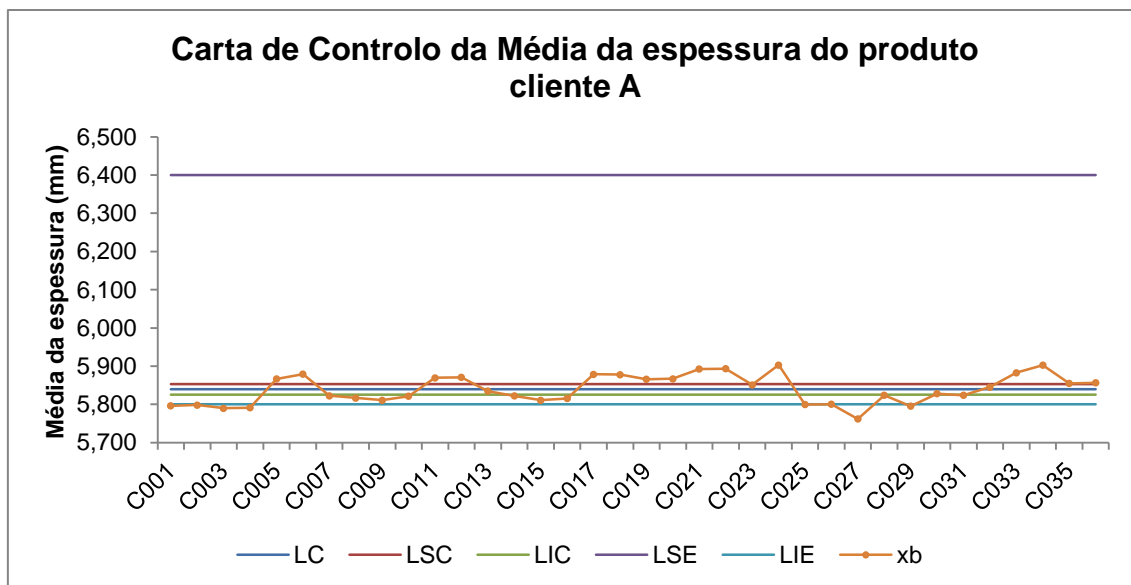


Figura 3.22 - Carta de controlo da média da espessura do produto cliente A

A avaliação das espessuras foi decorrente da análise de dados de 20 comprimidos recolhidos no início e no final de cada dia, e sempre que se interrompesse a fase de compressão por períodos iguais ou superiores a 1 hora (o que corresponde a 2552 amostras dos 36 lotes analisados). Na **Figura 3.22**, cada ponto representa a média de todos os pontos recolhidos em cada lote. Os valores da espessura obtidos são ligeiramente inferiores aos limites de especificação. Este facto resulta do compromisso existente entre este IPC e os restantes, que se encontravam todos de acordo com os limites pré-estabelecidos. Dado que os comprimidos cumprem os ensaios de controlo de qualidade, conclui-se que esta situação não tem impacto negativo na qualidade do produto final. De qualquer modo, seria mais problemático caso fosse o limite de especificação superior a ser ultrapassado, pois poderia implicar que, durante a fase de blisteragem, o aumento do tamanho do comprimido ocupasse todo o espaço disponível no alvéolo, e desta forma compromettesse a fase de selagem e a respetiva estanquidade do blister.

Tabela 3.16 - Parâmetros carta de controlo da espessura do produto cliente A

LSE	6,4 mm	Cp	2,076	Média	5,840 mm
LIE	5,8 mm	Cpk máximo	3,879	Desvio Padrão	0,048 mm
LSC	5,853 mm	Cpk mínimo	0,27	n	36
LIC	5,826 mm	Cpk	0,27		

Embora o índice de capacidade do processo tenha dado um valor superior a 1,33 não implica que o processo seja capaz, pois este índice apenas compara amplitudes, isto é, não fornece indicações sobre a localização da distribuição face ao intervalo de especificações. O

índice Cpk indicou que o processo está claramente descentrado e que não é capaz de cumprir com as especificações, pois apresentou um valor inferior a 1, vide Tabela 3.16.

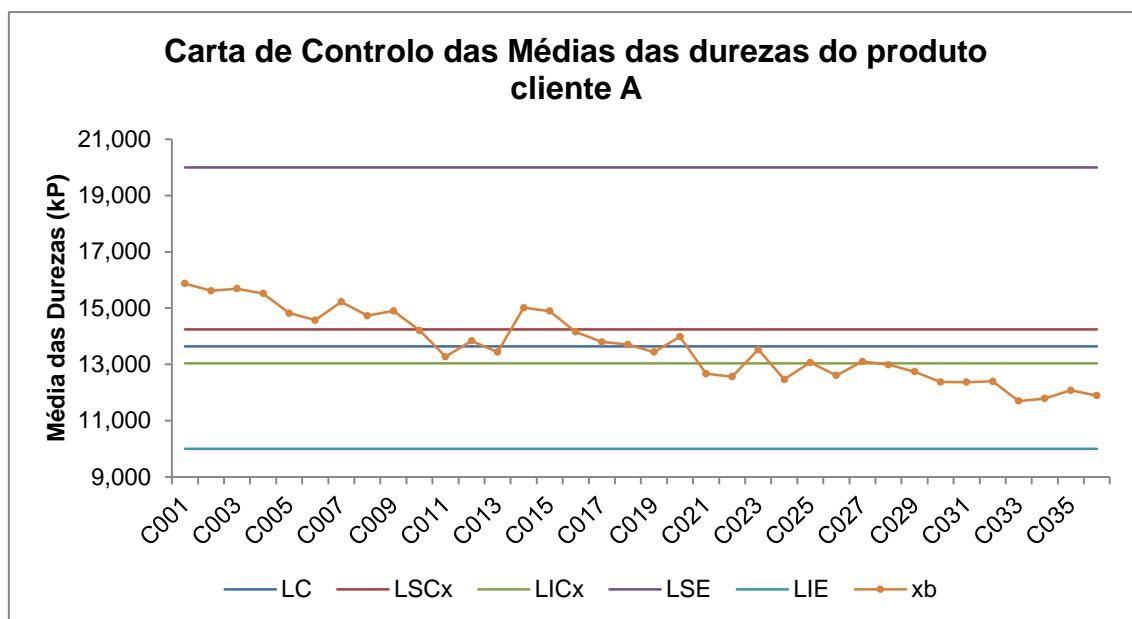


Figura 3.23 - Carta de controlo da média das durezas do produto cliente A

A avaliação da dureza dos comprimidos foi decorrente da análise de dados de 20 comprimidos, recolhidos individualmente no início da compressão, e a cada hora seguinte (o que corresponde a 1239 amostras dos 36 lotes analisados). Na **Figura 3.23**, cada ponto representa a média de todos os pontos recolhidos em cada lote. Embora os resultados se encontrem dentro dos limites de especificação, a maior parte deles não se encontra dentro dos limites de controlo. À partida esta questão implicaria que o processo estaria fora de controlo, mas este parâmetro encontra-se atualmente em estudo, de forma a aumentar os valores obtidos no ensaio de dissolução. Como era expectável, os resultados da dissolução aumentam à medida que a dureza dos comprimidos diminui, e desta forma tem-se procedido à diminuição gradual deste parâmetro, de forma a otimizar os resultados de dissolução sem comprometer a integridade do comprimido. No entanto, verifica-se uma tendência de estabilização do parâmetro a partir do lote 24, pelo que se procedeu a uma nova análise de carta de controlo da média a partir desse lote. Obtiveram-se os seguintes resultados:

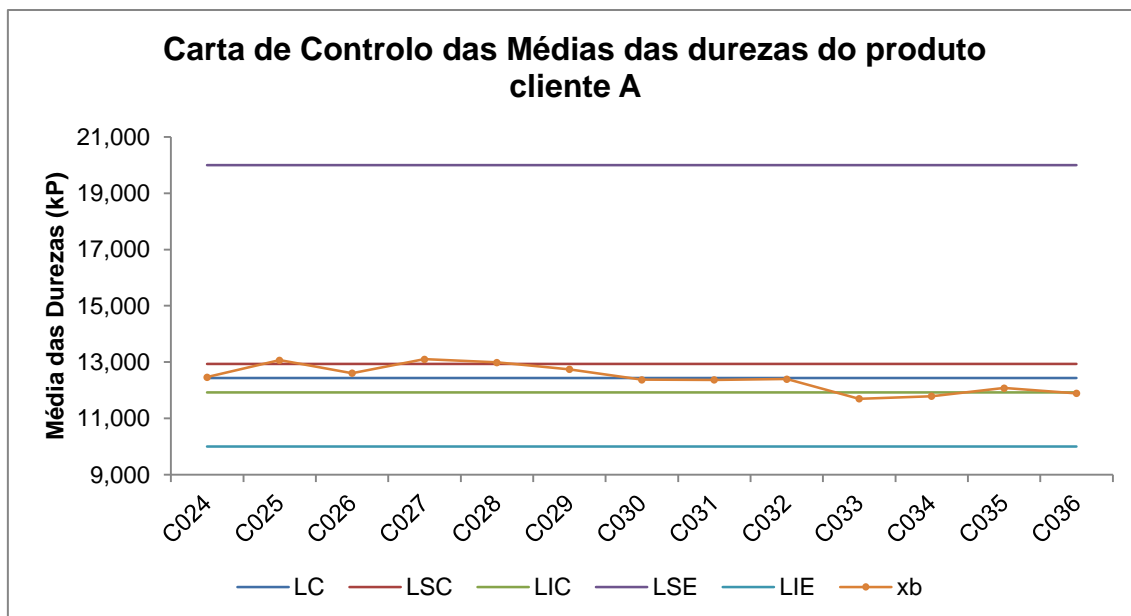


Figura 3.24 - Carta de controlo da média das durezas de produto cliente A (após estabilização processual)

Com estes novos resultados, verifica-se que existem 5 pontos fora dos limites de controlo, no entanto os pontos situam-se mais próximos da média. Embora o índice de capacidade do processo tenha dado superior a 1,33, o facto de o Cpk ter dado um valor inferior a 1 indica que o processo não está controlado, vide Tabela 3.17. No entanto todos os pontos estudados estão conforme, e portanto, dentro dos limites de especificação.

Tabela 3.17- Parâmetros da carta de controlo da média das durezas do produto cliente A (após estabilização processual)

LSE	20 kP	Cp	1,501	Média	13,639 kP
LIE	10 kP	Cpk máximo	2,273	Desvio Padrão	1,713 kP
LSC	12,935 kP	Cpk mínimo	0,729	n	36
LIC	11,923 kP	Cpk	0,729		

A desagregação foi avaliada através da análise de dados de 6 comprimidos, retirados no início e no final de cada dia de produção, e sempre que se interrompesse a fase de compressão por períodos iguais ou superiores a 1 hora (o que corresponde a 142 amostras dos 36 lotes analisados).

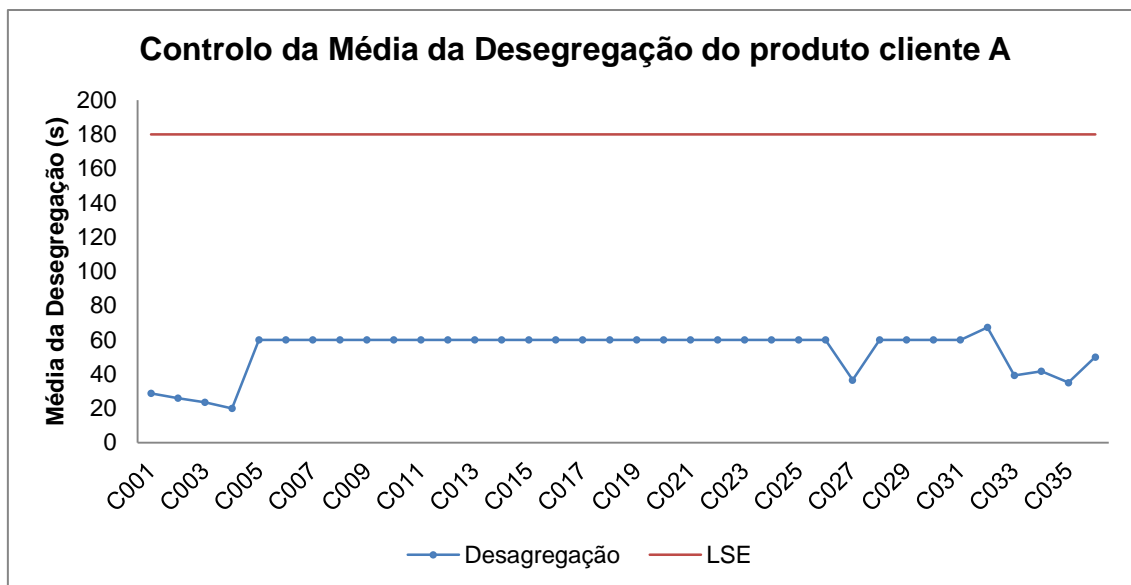


Figura 3.25 - Controlo da média da Desagregação do produto cliente A

Na **Figura 3.25**, cada ponto representa a média da desagregação dos mesmos, do total de amostras efetuadas em cada lote. O valor máximo obtido de desagregação foi 120 segundos, face ao limite máximo especificado de 180 segundos, vide Tabela 3.18. Todos os pontos médios de desagregação analisados para os 36 lotes, apresentaram-se abaixo do limite máximo de especificação (3 minutos).

Tabela 3.18 – Parâmetros da Desagregação do produto cliente A

Especificação Tempo Desagregação (s)	180
Tempo Máximo Desagregação Obtida (s)	120,0
Tempo Mínimo Desagregação Obtida (s)	18,0
Tempo Médio dos 36 lotes (s)	53,9
Desvio Padrão dos 36 lotes (s)	13,9

A friabilidade foi avaliada através da análise de 10 comprimidos, recolhidos no início e no final de cada dia de produção (o que corresponde a 124 amostras dos 36 lotes analisados). Pela **Figura 3.26**, é visível que todos os lotes analisados estão de acordo com a especificação da farmacopeia europeia, que diz que os comprimidos com perda de massa igual ou inferior a 1% do seu peso inicial são considerados aceitáveis e conforme (friabilidade (%) ≤ 1).

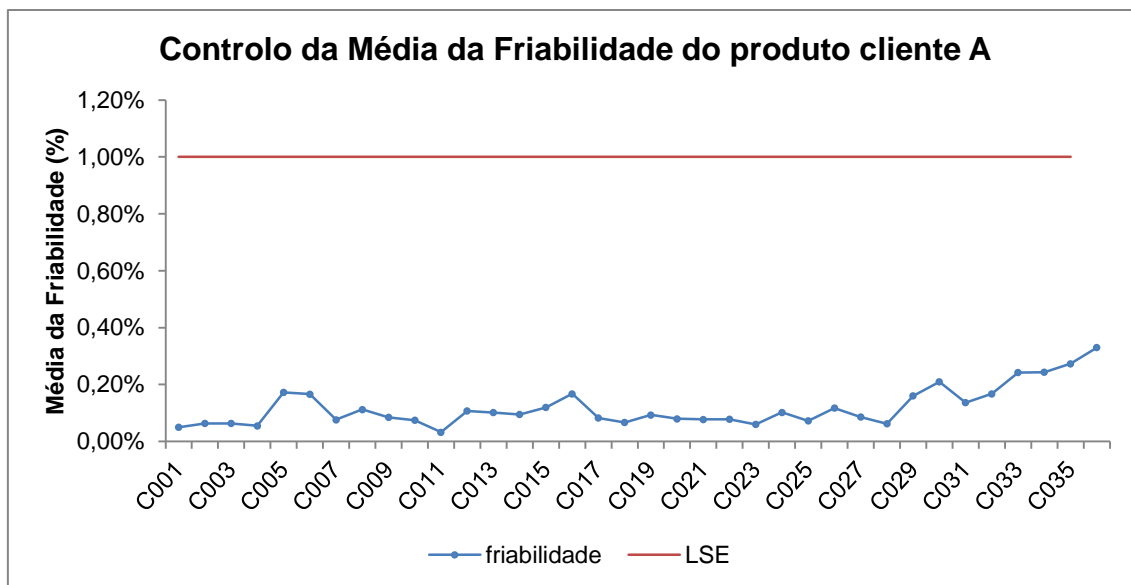


Figura 3.26 – Controlo da média da friabilidade do produto cliente A

A média deste teste foi de 0,12% e o respetivo desvio padrão de 0,07%, vide Tabela 3.19. Embora todos os pontos estejam dentro da especificação nota-se uma tendência crescente desde o primeiro lote analisado até ao lote 36. Uma vez que a dureza deste produto se encontra atualmente em estudo, e tem vindo a diminuir gradualmente desde o primeiro lote analisado, seria de esperar que a friabilidade dos comprimidos obtidos aumentasse à medida que a dureza diminuísse, o que é visível na **Figura 3.26**.

Tabela 3.19 - Parâmetros da Friabilidade do produto cliente A

Especificação Friabilidade	1,00%
Máxima Friabilidade Obtida	0,37%
Mínima Friabilidade Obtida	0,01%
Média dos 36 lotes	0,12%
Desvio Padrão dos 36 lotes	0,07%

Após a análise dos registos de lote do produto cliente A referentes ao ano 2014, analisou-se o relatório de validação do processo do mesmo produto. Neste relatório foi efetuado um estudo do doseamento de substância ativa, massa média, uniformidade de dosagem e uniformidade de massa do produto cliente A, e aplicaram-se os limites de especificação representados na Tabela 3.20.

Tabela 3.20 - Critérios de aceitação aplicados ao processo fabríco do produto cliente A

Ensaio	Critério de aceitação
Doseamento de substância ativa	95-105 % (475 – 525 mg/comp.)
Massa média	900 mg \pm 2%
Uniformidade de Dosagem	Valor aceitável (AV) \leq 15
Uniformidade de massa	Massa média \pm 5%

Segundo o protocolo/relatório de Validação do processo de fabríco, os resultados das três frações de cada lote (início, meio e fim da compressão) têm que ser concordantes entre si, isto é, para a massa média e doseamento o coeficiente de variação não deve ser superior a 2%. Deste modo, e verificando a Tabela 3.21, podemos confirmar que ao longo da compressão obtemos comprimidos com a mesma qualidade e pertencentes ao mesmo lote.

Tabela 3.21 - Resultados do início, meio e fim da compressão (validação processo do produto cliente A)

Ensaio	Lote B003			Lote B004			Lote B005		
	I	M	F	I	M	F	I	M	F
Doseamento produto cliente A (%)	100,7	102,5	101,5	99,6	98,6	98,4	103,6	101,4	101,1
Média % CV (%)	101,6 0,9			98,9 0,7			102,0 1,3		
Massa média mg	896,1	898,4	902,9	898,8	898,2	907,8	902,9	896,8	902,1
Média mg CV (%)	899,1 0,4			901,6 0,6			900,6 0,4		
Uniformidade de massa (%)									
Desvio Min (%)	-1,3	-1,4	-1,5	-1,1	-1,5	-1,5	-1,0	-2,1	-1,5
Desvio Max (%)	+1,0	+1,7	+1,4	+1,5	+1,7	+2,0	+1,1	+1,4	+0,9
Uniformidade de dosagem - AV	1,5	3,0	1,4	1,9	2,2	2,1	4,0	2,7	2,1

Todos os resultados encontram-se conformes e de acordo com os critérios de aceitação pré-definidos. Em relação ao tratamento estatístico dos 3 lotes, os valores do índice de capacidade do processo deram superiores a 1, o que significa que o processo é capaz de

produzir comprimidos com massa média e doseamento de substância ativa constantes ao longo do processo, vide Tabela 3.22.

Tabela 3.22 - Tratamento estatístico dos resultados dos 3 lotes (validação processo do produto cliente A)

Ensaio	Cp
Doseamento do produto cliente A	1,03
Massa	1,69

Todos os testes efetuados aos dados referentes aos 36 lotes do ano 2014 do produto cliente A (excetuando os dados referentes à espessura dos comprimidos) encontram-se dentro dos critérios de aceitação, e portanto dentro da especificação pretendida. Deste modo, e embora algumas cartas de controlo da média dos parâmetros analisados possam ter evidenciado alguns pontos fora do controlo, pode-se concluir que a máquina de comprimir 303 PT1 se encontra apta a funcionar (cumprindo todos os requisitos), e portanto encontra-se qualificada.

Para mais pormenores da QI, QO e QP da máquina de comprimir 303 PT1, encontram-se os respetivos relatórios no Anexo A.5.

3.5.2. Máquina de Comprimir 303 PT4

O modelo da máquina de comprimir 303 PT4 é RTS 23 do fabricante Killian, e apresenta ao todo 23 punções (sendo um punção atualmente cego) e, consequentemente, um prato rotativo com espaço para 23 matrizes (vide Figura 3.27). Segundo um estudo efetuado pelos Laboratórios Atral, atualmente a velocidade de compressão máxima do equipamento é 50 000 UN/hora. As matrizes estão colocadas em círculo, no prato rotativo para o efeito. Uma vez que, tanto as matrizes como os punções rodam em conjunto durante o ciclo de operação, as matrizes estão sempre associadas ao mesmo conjunto de punções. Segundo o manual de fabricante para a máquina de comprimir 303 PT4 a força de compressão máxima é 100 kN, e a de pré-compressão 23 kN.

Nos capítulos 3.5.2.1, 3.5.2.2 e 3.5.2.3 serão descritos os diversos passos da qualificação da máquina de comprimir 303 PT4 (vide Figura 3.27).



Figura 3.27 - Máquina de comprimir 303 PT4

3.5.2.1 Qualificação de Instalação

- **Identificação**

Para a secção de identificação da QI da máquina de comprimir 303 PT4 seguiu-se o mesmo procedimento descrito na secção 3.2.1. Inicialmente verificou-se a existência do respetivo código interno, e ainda de manuais do fabricante. Posteriormente, foi necessário verificar se a sala onde o equipamento se encontra instalado tem disponíveis as ligações elétricas necessárias para o funcionamento correto do mesmo. As especificações da máquina de comprimir 303 PT4 permitem a utilização da rede elétrica disponível na sala. Segundo o manual do fabricante e a chapa de identificação do motor (localizada junto ao mesmo), este tem uma potência nominal de 4,5 kW.

Por forma a garantir que não existem acumulações de energia no equipamento, que podem pôr em causa o funcionamento do mesmo e a própria segurança do trabalhador, é obrigatório que este tenha ligação à Terra. Desta forma, foi verificado que a máquina de comprimir tem ligação à Terra, pelo que este critério foi cumprido.

- **Materiais**

Tal como foi referido anteriormente, o material de construção utilizado nas superfícies do equipamento, que possam porventura entrar em contacto com o produto, não pode reagir com o mesmo, nem libertar qualquer tipo de partículas. Quando existe alguma interação entre o material de construção e o produto, tal pode influenciar a qualidade e a conformidade do mesmo, perante os critérios de aceitação. Para além destes critérios, o material não pode apresentar qualquer tipo de danos (como amolgadelas e fissuras), pois estas podem influenciar o rendimento do processo. Deste modo, foram verificados os materiais de construção

presentes na máquina de comprimir 303 PT4 que possam entrar em contacto com o produto, e se apresentavam algum tipo de danos. À exceção das proteções da máquina, que são em acrílico, todas as superfícies que possam entrar em contacto com o produto são de aço inoxidável 316L.

Ainda neste ponto verificou-se a existência de todos os comandos presentes no painel de controlo frontal da máquina, incluindo a chave de segurança, e a existência dos acessórios (tais como tremonha, rampa de saída dos comprimidos, entre outros) e proteções da máquina (na zona onde existe movimento da mesma). Todos os acessórios e comandos existentes na máquina foram encontrados, pelo que o critério foi cumprido.

- **Equipamento**

Para esta fase da QI seguiu-se o procedimento descrito na secção 3.2.1, tendo em consideração que o cálculo da área máxima ocupada pelo equipamento tem que ter em conta a abertura e o fecho das proteções existentes na máquina de comprimir 303 PT4, isto é, contabiliza o espaço que o equipamento poderá ocupar na sala se todas as portas estiverem abertas. Considerando as portas referentes às proteções da máquina totalmente abertas, o equipamento ocupa $1,81 \times 1,38 \text{ m}$, o que corresponde a uma área de $2,5 \text{ m}^2$. Deste modo, a área mínima necessária para que o equipamento funcione corretamente, e haja espaço para possíveis fluxos de material e pessoas é $12,5 \text{ m}^2$. Uma vez que a sala tem uma área total de $32,2 \text{ m}^2$, o critério foi cumprido.

- **Utilidades**

Nesta última fase da QI foram verificadas as condições da instalação elétrica e as condições ambientais da sala, nomeadamente a temperatura e humidade relativa. Foram ainda verificadas as condições de iluminação da sala, e a classificação da mesma face às partículas.

Foi verificado que o equipamento se encontra ligado trifasicamente (400V, 50 Hz), e que a potência nominal do motor é 4,5 kW. Segundo o manual das instalações fabris a temperatura e humidade relativa de sala não deverão ser superiores a 25°C e 50% HR, respetivamente. Durante esta qualificação, por meio de um termo-higrómetro calibrado, registou-se uma temperatura de 19,1°C e uma humidade relativa de 42% HR, pelo que os critérios de aceitação foram cumpridos. Os valores referentes à iluminação da sala foram retirados do relatório das Salas Limpas da empresa TradeLabor (referente ao ano 2014): em termos de iluminação, a sala apresentou um valor médio de 469 lux (com um máximo de 503 lux e um mínimo de 412 lux); em termos da classificação da sala face às partículas registou-se a classificação D, que está conforme os critérios definidos no manual de instalações fabris da empresa.

3.5.2.2 Qualificação de Operação

- **Procedimentos**

Os procedimentos referentes à limpeza, à utilização, e manutenção preventiva têm que existir e estar disponíveis para os operadores que possam utilizar o equipamento. Posteriormente à verificação da existência e disponibilidade dos documentos, foram registados os códigos internos dos mesmos.

- **Operação**

Tal como foi dito anteriormente, a pretensão deste ponto da QO é verificar as características técnicas da máquina de comprimir 303 PT4, e o funcionamento genérico da mesma. Inicialmente verificou-se o funcionamento de todos os botões/comandos existentes no painel frontal: comando para ligar o equipamento, para desligar, para o início do processo, final do processo, controlador da velocidade das aranhas, entre outros. Efetuou-se o arranque da máquina, seguido de paragem da mesma. Este equipamento pode funcionar em dois modos: contínuo e intermitente, pelo que foi verificado o funcionamento do equipamento nos dois modos. Ainda nesta fase da QO verificou-se o funcionamento de todas as rodas e manivelas existentes no equipamento, incluindo a manivela de ajuste da força de compressão e a roda de ajuste do peso dos comprimidos. Com o equipamento a funcionar efetuou-se alteração na velocidade de compressão (ajustando o controlador existente no interior do mesmo), e verificou-se se ocorria alguma alteração no mostrador respetivo à velocidade de compressão.

Atualmente a velocidade de compressão máxima do equipamento é 50 000 UN/hora (este valor foi resultado de um estudo elaborado nos Laboratórios Atral).

Sabendo que atualmente são utilizadas 22 punções, é possível calcular o valor da velocidade de rotação máxima do prato utilizando a Equação 8. Com estes valores obteve-se uma velocidade de rotação máxima do prato de matrizes de 38 rpm. Por fim, verificou-se se os punções existentes para a máquina de comprimir 303 PT4 eram do tipo 25/32 da Killian.

Todos os critérios de aceitação foram cumpridos ao longo da QI e da QO deste equipamento, pelo que considera-se que este se encontra corretamente instalado e a operar de acordo com os requisitos pré-estabelecidos. Assim, as primeiras duas fases de qualificação encontram-se efetuadas e em conformidade, pelo que se pode prosseguir para a última etapa, a de desempenho do equipamento.

3.5.2.3 Qualificação Performance

Para a QP da máquina de comprimir 303 PT4 seguiu-se o mesmo procedimento efetuado anteriormente para a máquina de comprimir 303 PT1 (vide secção 3.5.1.3). Considerando a análise de risco FMEA representada na Tabela 3.13, efetuou-se uma análise aos dados históricos presentes nos registos de lote dos produtos do setor FSO3, mais

especificamente, dados relativos à dureza, espessura, peso médio e individual e desagregação.

3.5.2.4 Resultados e Discussão

Para a QP retrospectiva da máquina de comprimir 303 PT4, analisaram-se os registos de lote do Produto D referentes ao ano 2014. Inicialmente procedeu-se à análise dos registos do peso médio dos comprimidos do produto D (dos núcleos, ou seja, dos comprimidos antes do revestimento), tendo em conta os critérios de aceitação descritos na Tabela 2.3, e ainda as considerações descritas no subcapítulo 2.2.3.

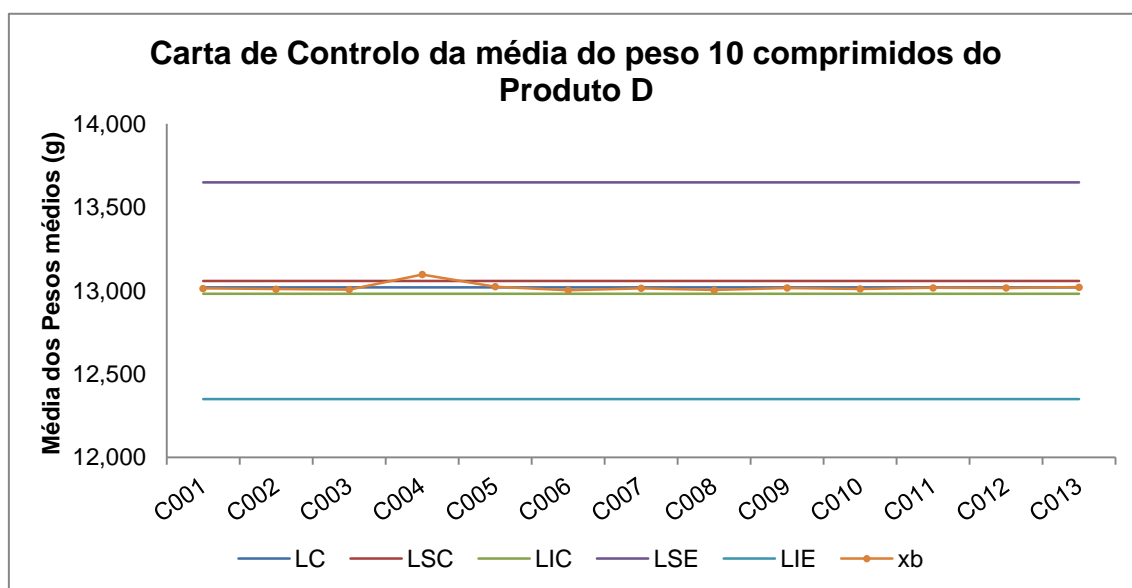


Figura 3.28 - Carta de Controlo da média do peso 10 comprimidos do Produto D

A avaliação do peso médio dos comprimidos de Produto D foi decorrente da análise de dados de 10 comprimidos, recolhidos a cada 15 minutos ao longo do lote (o que corresponde a 307 amostras dos 13 lotes analisados). Na **Figura 3.28**, cada ponto representa a média do peso de 10 comprimidos, do total de amostras efetuadas em cada lote. A disposição dos pontos nos gráficos de controlo está dentro dos limites de controlo, excetuando 1 ponto correspondente ao lote C004. Embora exista um ponto fora do controlo, o processo encontra-se sempre em conformidade com os critérios de aceitação.

Tabela 3.23 - Parâmetros da carta de controlo da média do peso de 10 comprimidos Produto D

LSE	13,650 g	Cp	2,620	Média	13,019 g
LIE	12,350 g	Cpk máximo	2,542	Desvio Padrão	0,083 g
LSC	13,058 g	Cpk mínimo	2,700	n	13
LIC	12,981 g	Cpk	2,542		

O valor do índice de capacidade do processo deu superior a 1,33, pelo que se pode concluir que o processo é capaz de cumprir com as especificações, vide Tabela 3.23. O valor de C_{pk} foi também superior a 1,33, o que indica que o processo é efetivamente capaz, mas ligeiramente descentrado do valor nominal de 13 g pois $C_{pk\text{ máximo}} \neq C_{pk\text{ mínimo}}$.

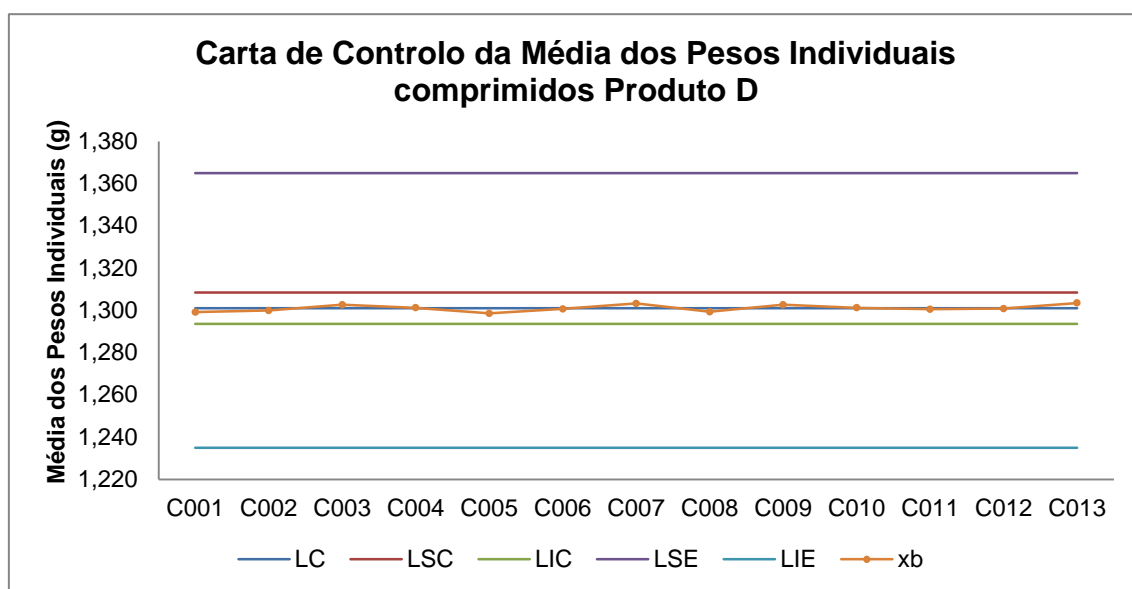


Figura 3.29 - Carta de controlo da média dos pesos individuais do Produto D

A avaliação dos pesos individuais foi decorrente da análise de dados de 23 comprimidos, recolhidos individualmente no início da compressão e de hora em hora (o que corresponde a 1955 amostras dos 13 lotes analisados). Na **Figura 3.29**, cada ponto representa a média do peso dos comprimidos, do total de amostras efetuadas em cada lote.

Tabela 3.24 - Parâmetros da carta de controlo da média dos pesos individuais do Produto D

LSE	1,365 g	Cp	2,438	Média	1,301 g
LIE	1,235 g	Cpk máximo	2,400	Desvio Padrão	0,009 g
LSC	1,308 g	Cpk mínimo	2,480	n	13
LIC	1,294 g	Cpk	2,400		

Observa-se que a média global do processo (1,301 g) está ligeiramente descentrada do valor nominal de 1,300 g, e que o desvio padrão do processo foi de 0,009 g, vide Tabela 3.24. A disposição dos pontos nos gráficos de controlo está dentro dos limites de controlo e de especificação. Em relação aos índices de capacidade do processo pôde-se concluir que o processo é capaz ($C_p \geq 1,33$), e que está ligeiramente descentrado ($C_{pk\text{ máximo}} \neq C_{pk\text{ mínimo}}$). Todos os pontos estão dentro dos limites de especificação pré-definidos, pelo que o processo está conforme os critérios de aceitação.

A avaliação das espessuras foi decorrente da análise de dados de 23 comprimidos, recolhidos no início e no final de cada dia, e sempre que se interrompesse a fase de compressão por períodos iguais ou superiores a 1 hora (o que corresponde a 873 amostras dos 13 lotes analisados).

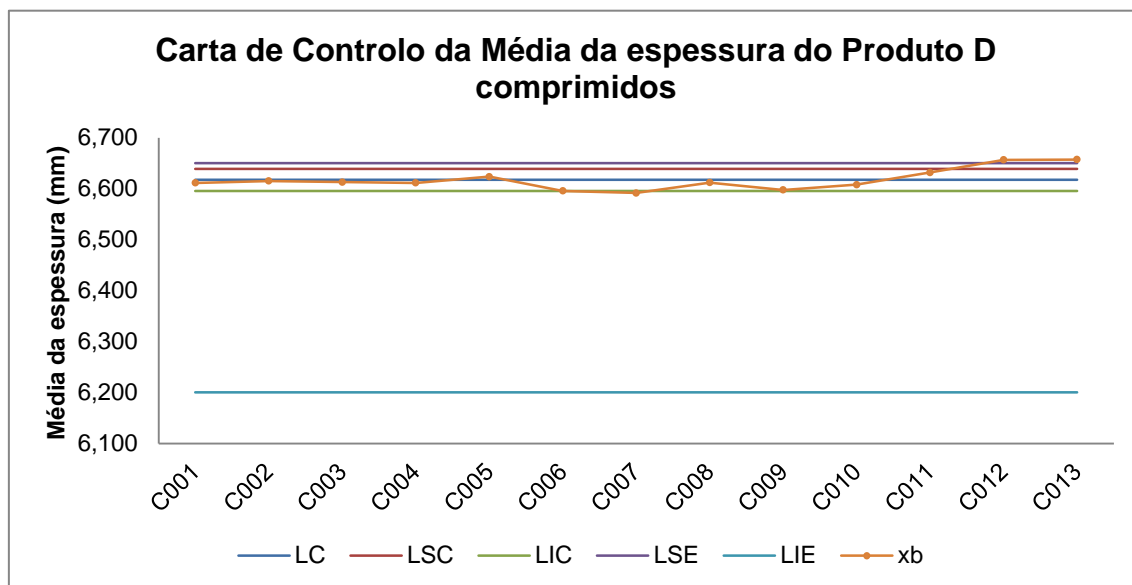


Figura 3.30 - Carta de controlo da média da espessura do Produto D

Na **Figura 3.30**, cada ponto representa a média de todos os pontos recolhidos em cada lote. A disposição dos pontos no gráfico de controlo está dentro dos limites de controlo, excetuando os pontos referentes aos lotes C007 (abaixo do limite inferior de controlo), C012 e C013 (estes últimos acima do limite superior de controlo). Excetuando os dois últimos lotes estudados (C012 e C013), todos os restantes encontram-se dentro das especificações pretendidas. Dado que os comprimidos cumprem os ensaios de controlo de qualidade conclui-se que esta situação não tem impacto negativo na qualidade do produto final. Quando o limite de especificação superior é ultrapassado torna-se importante verificar se houve impactos negativos nas fases seguintes, como na blisteragem, pois um aumento significativo do tamanho do comprimido poderia ocupar todo o espaço disponível no alvéolo, e desta forma comprometer a selagem e a estanquicidade do blister. Os limites de especificação das espessuras já se alteraram, e atualmente são: entre 6,20 mm e 6,69 mm. Também se alterou o limite de especificação máximo da Dureza para 23 kP.

Tabela 3.25 - Parâmetros da carta de controlo da espessura do Produto D

LSE	6,650 mm	Cp	2,261	Média	6,617 mm
LIE	6,200 mm	Cpk máximo	0,328	Desvio Padrão	0,033 mm
LSC	6,639 mm	Cpk mínimo	4,190	n	13
LIC	6,596 mm	Cpk	0,328		

Embora o índice de capacidade do processo tenha dado um valor superior a 1,33, não implica que o processo seja capaz pois este índice apenas compara amplitudes, isto é, não fornece indicações sobre a localização da distribuição face ao intervalo de especificações, vide Tabela 3.25. O índice Cpk indicou que o processo está claramente descentrado, e que não é capaz de cumprir com as especificações pois apresentou um valor inferior a 1.

Todos os pontos (excetuando os lotes C012 e C013) estão dentro dos limites de especificação pré-definidos, pelo que o processo está conforme os critérios de aceitação.

A avaliação da dureza dos comprimidos foi decorrente da análise de dados de 23 comprimidos, recolhidos individualmente no início da compressão, e a cada hora seguinte (o que corresponde a 1952 amostras dos 13 lotes analisados).

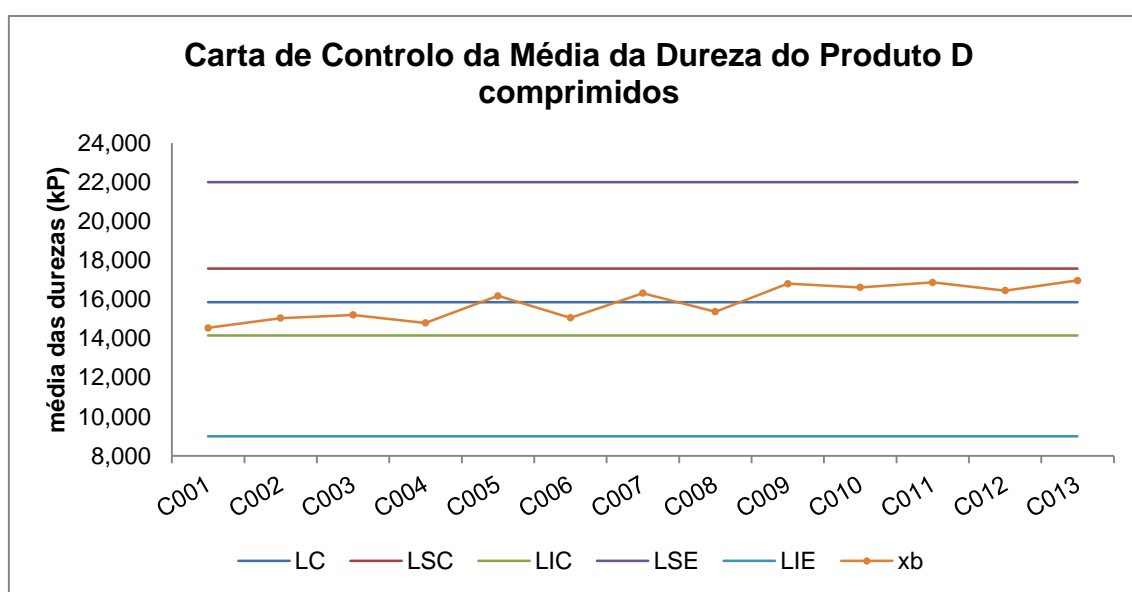


Figura 3.31 - Carta de controlo da média da dureza do Produto D

Na **Figura 3.31**, cada ponto representa a média de todos os pontos recolhidos em cada lote. A disposição dos pontos nos gráficos de controlo está dentro dos limites de controlo e de especificação. Embora todos os pontos tenham dado dentro dos limites de controlo, o índice de capacidade indica que o processo está próximo de deixar de ser capaz de cumprir com as especificações ($C_p \approx 1$), e que está ligeiramente descentrado ($C_{pk \text{ máximo}} \neq C_{pk \text{ mínimo}}$), vide Tabela 3.26.

Tabela 3.26 - Parâmetros da carta de controlo da média da dureza do Produto D

LSE	22 kP	Cp	0,985	Média	15,867 kP
LIE	9 kP	Cpk máximo	0,929	Desvio Padrão	2,201 kP
LSC	17,576 kP	Cpk mínimo	1,040	n	13
LIC	14,159 kP	Cpk	0,929		

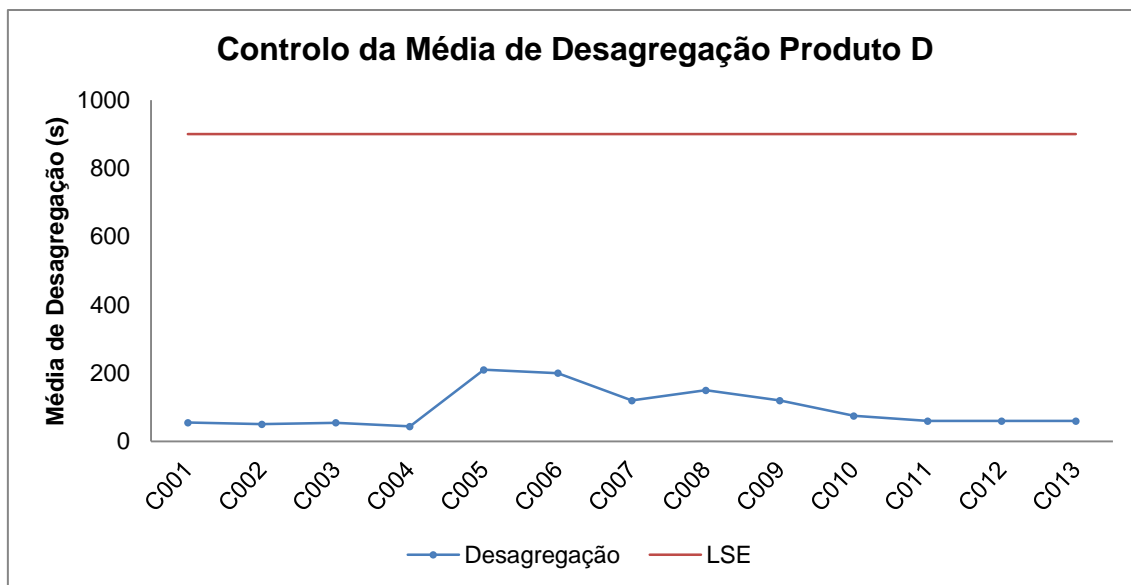


Figura 3.32 - Controlo da média de desagregação do Produto D

A desagregação foi avaliada através da análise de dados de 6 comprimidos, retirados no início e no final de cada dia de produção, e sempre que se interrompesse a fase de compressão por períodos iguais ou superiores a 1 hora (o que corresponde a 39 amostras dos 13 lotes analisados).

Na **Figura 3.32**, cada ponto representa a média da desagregação dos mesmos do total de amostras efetuadas em cada lote. O valor máximo obtido de desagregação foi 240 segundos, face ao limite máximo de 900 segundos (15 minutos) especificado, vide Tabela 3.27. Todos os pontos médios de desagregação analisados para os 13 lotes apresentaram-se abaixo do limite máximo de especificação (15 minutos).

Tabela 3.27 - Parâmetros da desagregação do Produto D

Tempo Máximo Desagregação Obtida (s)	240
Tempo Mínimo Desagregação Obtida (s)	28
Tempo Médio dos 36 lotes (s)	96,87
Desvio Padrão dos 36 lotes (s)	63,04

Todos os testes efetuados aos dados referentes aos 13 lotes do ano 2014 de Produto D (excetuando os dados referentes à espessura dos comprimidos) encontram-se dentro dos critérios de aceitação, e portanto dentro da especificação pretendida. Deste modo, e embora algumas cartas de controlo da média dos parâmetros analisados possam ter evidenciado alguns pontos fora do controlo, pode-se concluir que a máquina de comprimir 303 PT4 se encontra apta a funcionar (cumprindo todos os requisitos) e portanto encontra-se qualificada.

Para mais pormenores da QI, QO e QP da máquina de comprimir 303 PT4, encontram-se os respetivos relatórios no Anexo A.6.

3.6. Bacias de Revestimento

Embora seja possível revestir outras formas farmacêuticas, como cápsulas e granulados, o processo de revestimento tem tido mais desenvolvimento nos comprimidos. Os comprimidos revestidos apresentam inúmeras vantagens em comparação com outras formas farmacêuticas, entre elas salientam-se: capacidade de controlar a liberação do princípio ativo do comprimido; possibilidade de administrar medicamentos desprovidos de qualquer cor, cheiro ou sabor desagradável para os doentes; capacidade de conferir proteção física e/ou química ao comprimido, aumentando consequentemente a sua estabilidade (por exemplo, proteção do comprimido dos ácidos estomacais através da utilização de revestimento gastro resistente); evitar incompatibilidades entre componentes no mesmo comprimido (revestimento por camadas), etc [33].

Embora existam diversos instrumentos para o processo de revestimento, os equipamentos a qualificar no setor FSO3 dos Laboratórios Atral são Bacias de Revestimento convencionais e, por isso mesmo, serão aprofundadas ao longo deste subcapítulo.

O método convencional de revestimento consiste numa bacia, normalmente de aço inoxidável, que possui uma abertura centrada (entrada de comprimidos, de ar, da solução de revestimento, etc). Esta bacia (ou tambor) sofre uma rotação constante ao longo de um eixo inclinado. No entanto, é de referir que o sistema mecânico que confere o movimento ao equipamento deve ser de velocidade regulável, pois há comprimidos que podem necessitar de uma velocidade diferente (por exemplo, por serem mais frágeis e de menor dureza, necessitam de uma velocidade de rotação inferior). Por forma a melhorar o processo de revestimento e mitigar a aglomeração dos comprimidos ao revestir, algumas bacias de revestimento possuem defletores (*baffles*). O tambor em movimento é aquecido através de insuflação de ar, e a solução de revestimento é dispersada sobre a “cama quente” de comprimidos, utilizando pistolas de atomização. O princípio do processo de revestimento por pistolas de atomização consiste em aplicar a solução de modo a que as gotas atinjam os comprimidos com a taxa de secagem adequada, por forma a não provocar a sobremolhagem dos mesmos.

Existem algumas variáveis relevantes para a eficiência do processo de revestimento de comprimidos em tambores convencionais, entre elas salientam-se [41]:

- Higienização do equipamento: um tambor mal limpo pode implicar comprimidos com defeitos no revestimento;
- Condições ambientais: parâmetros tais como: temperatura, humidade relativa, pressão diferencial e qualidade do ar da sala onde se encontra instalado o equipamento, podem provocar uma secagem inadequada e colagem dos comprimidos;
- Temperatura do ar de entrada: uma vez que normalmente o ar de entrada é aquecido, um aumento da temperatura pode influenciar a eficiência de secagem do

processo, no entanto, se for excessiva pode provocar a secagem prematura da solução de revestimento, dando origem a comprimidos com mau revestimento;

- Caudal do ar de entrada: aumento do caudal pode aumentar a temperatura da cama dos comprimidos, e consequentemente, a secagem mais rápida da solução de revestimento; pode ainda mitigar problemas de humidade excessiva nos comprimidos;
- Rotação do tambor: uma velocidade de rotação elevada melhora a mistura dos comprimidos e permite que a solução de revestimento atinja a maior parte dos mesmos (distribuição mais homogênea), isto é, diminui as zonas mortas (onde o revestimento não chega). Consequentemente, uma velocidade de rotação maior implica um tempo necessário para o revestimento inferior. No entanto, há que ter em conta que se a velocidade de rotação for excessiva pode provocar danos físicos nos comprimidos, caso estes apresentem uma dureza baixa. Assim, é importante pré-definir uma velocidade de rotação que aumente a eficiência do processo de revestimento, sem provocar danos nos comprimidos;
- Distância entre as pistolas de atomização e os comprimidos: uma maior distância pode causar evaporação precoce da solução de revestimento, antes de esta revestir os comprimidos. No entanto, caso a distância seja demasiado pequena pode causar sobremolhagem e, consequentemente, colagem dos comprimidos.

As bacias de revestimento 303 PD9 e 303 PD12, vide **Figura 3.33**, foram construídas nos Laboratórios Atral, e são de aço inoxidável 316L. Atualmente, os caudais de entrada e saída de ar quente são constantes e iguais a, respetivamente, 150 m³/h e 315 m³/h, e os comprimidos são mantidos a, aproximadamente, 40°C durante a aplicação do revestimento e na secagem dos mesmos. Cada um destes equipamentos é provido de uma pistola de revestimento.



Figura 3.33 - Bacias de Revestimento 303 PD9 e 303 PD12

De forma análoga à do misturador elaborou-se uma tabela que relaciona a densidade do produto e a carga máxima a colocar nas bacias de revestimento. Inicialmente foi necessário determinar o volume total do equipamento. Uma forma prática e, referida na literatura, seria a colocação de uma quantidade conhecida de água dentro do equipamento. Do ponto de vista prático não foi possível efetuar esta medição, pelo que fez-se uma estimativa do volume que as bacias poderiam ter. Para isso, considerou-se que a bacia tinha uma forma esférica com um corte lateral (entrada da bacia). Sendo o maior raio da bacia de 40 cm, o volume correspondente da esfera seria, aproximadamente, 0,268 m³. Para o cálculo aproximado do volume da bacia considerou-se que o corte existente na mesma iria reduzir o volume da esfera em 3%, assim, o volume aproximado da bacia é 0,260 m³.

Posteriormente a ter-se um volume aproximado de 260 litros, considerou-se a densidade dos comprimidos revestidos de Produto D (maior quantidade que atualmente se coloca nas bacias de revestimento). Analisou-se um comprimido de peso conhecido, e verificou-se a alteração do volume numa proveta. Sabendo que se coloca na bacia de revestimento 65 kg de Produto D, dividindo pela densidade do mesmo obteve-se um volume ocupado no equipamento de, aproximadamente, 70 litros. Este valor corresponde a 26,9% do volume total da bacia. Para estes cálculos utilizou-se o Produto D, devido a ser o mais representativo nestes equipamentos (utiliza-se apenas uma das bacias existentes, sendo necessário pelo menos dois dias para revestir). Na Tabela 3.28 encontram-se representadas as cargas máximas a colocar em cada uma das bacias, de acordo com as possíveis densidades dos produtos.

Tabela 3.28 - Cargas máximas a colocar nas bacias de revestimento, de acordo com as densidades dos produtos

Densidade do produto (g/mL)	Carga máxima a colocar no equipamento (kg)
Até 0,8	56
De 0,81 a 1	70
De 1 a 1,2	84
De 1,21 a 1,5	105

Nos capítulos 3.6.1, 3.6.2 e 3.6.3 serão descritos os diversos passos da qualificação das bacias de revestimento 303 PD9 e 303 PD12 (*vide* **Figura 3.33**).

3.6.1 Qualificação de Instalação

- **Identificação**

Inicialmente procedeu-se à verificação da existência dos códigos internos referentes a cada uma das bacias. Estes dois equipamentos (bacia revestimento 303 PD9 e 303 PD12) foram construídos nos Laboratórios Atral, pelo que não existem manuais de utilização para os mesmos. Ambas as bacias de revestimento têm possibilidade de conexão elétrica em modo trifásico (400 V) e monofásico (230 V), com uma frequência de 50 Hz. Segundo a chapa presente nos dois motores dos equipamentos, estes têm uma potência nominal de 1,5 kW.

Verificou-se ainda a existência de ligação das seguintes utilidades: ar quente, ar comprimido e água purificada, sendo esta última correspondente ao ponto de amostragem FSO 3.2.

- **Materiais**

Nesta fase da QI verificou-se a adequabilidade dos materiais de construção considerando que estes não deveriam ser reativos, aditivos ou absorventes, quando em contacto com o produto. Para além disso deverão ser de fácil higienização por forma a garantir que não ocorre contaminação cruzada de lote para lote, ou sempre que se altere de produto. Foi verificado que as superfícies que podem, porventura, entrar em contacto com o produto são: aço inoxidável 316L (da própria superfície da bacia, das pistolas de revestimento e da tubagem de vapor), e PVC (das tubagens de ar comprimido e das pistolas).

Verificou-se a existência de todos os comandos presentes no painel de controlo do ar de insuflação, e de controlo das bacias de revestimento. Por fim verificou-se que existiam duas pistolas de revestimento, uma para cada bacia, e registaram-se os respetivos códigos internos (303 PPD22 no caso da bacia 303 PD9 e 303 PPD19 no caso da bacia 303 PD12).

- **Equipamento**

Nesta fase da QI pretende-se verificar a construção dos equipamentos, incluindo as dimensões necessárias a existirem na sala por forma a garantir as condições para o bom funcionamento dos equipamentos. A sala deverá ter disponível, no mínimo, 5 vezes a área máxima ocupada pelo equipamento. Uma vez que o equipamento ocupa uma área de 1,04 m², seria necessário a sala ter disponível 5,2 m², por forma a garantir que todos os fluxos de materiais e pessoas tinham espaço suficiente. Segundo o manual de instalações fabris, a sala tem uma área total de 23,3 m², pelo que o critério referente à área mínima disponível é cumprido.

Utilizando um cronómetro calibrado verificou-se a velocidade de rotação das duas bacias existentes no setor FSO3. A bacia 303 PD9 apresentou uma velocidade de rotação de 14 rpm, face ao valor de 24 rpm medidos para a bacia 303 PD12. Nestes dois equipamentos as velocidades de rotação são alteradas através da substituição das correias existentes junto aos motores. No caso da bacia 303 PD9, a correia que estava instalada durante esta qualificação

era a correia utilizada para o produto cliente A. Já na bacia de revestimento 303 PD12, a correia instalada está relacionada com todos os outros produtos existentes no setor FSO3. O produto cliente A necessita de uma rotação inferior face aos outros produtos pois, tendo uma dureza inferior, é mais suscetível a desgaste pela rotação do equipamento.

Foi ainda verificado neste ponto se existiam *Baffles* (espécie de defletor) nas duas bacias, e chegou-se à conclusão que, atualmente, são apenas utilizadas para o revestimento do produto cliente A, por forma a facilitar o processo.

- **Utilidades**

Neste ponto verificou-se as ligações das utilidades, nomeadamente ar comprimido e ar quente, e ainda as condições ambientais da sala (temperatura, humidade relativa, iluminação e classificação da sala face às partículas). Foi verificado que as duas bacias de revestimento (303 PD9 e 303 PD12) estão ligadas à instalação elétrica em modo trifásico. Em termos de utilidades foi verificado que a pressão do ar comprimido deveria estar entre 3,4 e 4 bar, sendo que foi registado um valor de 3,4 bar durante a qualificação. Em relação ao ar quente, os caudais de entrada e saída do mesmo nas duas bacias são constantes e iguais a, respetivamente, 150 m³/h e 315 m³/h. A pressão da água purificada registada durante a qualificação foi 2,5 bar.

Tendo-se registado uma temperatura de 20,5°C e uma humidade relativa de 36%HR, as condições ambientais da sala estão em conformidade com os critérios de aceitação estabelecidos. Os valores referentes à classificação da sala face às partículas (D), e iluminação da sala (valor médio 454 lux), foram retirados do relatório de *Salas Limpas* referente ao ano 2014 da empresa *Tradelabor*, e estão em conformidade com os critérios de aceitação.

3.6.2 Qualificação de Operação

- **Procedimentos**

Assim que a fase de QI das duas bacias estava concluída, foi possível prosseguir para a qualificação de operação das mesmas. Começou-se pela verificação da existência de procedimentos escritos relativos à utilização dos equipamentos em causa, à limpeza dos mesmos, e por fim à manutenção preventiva. Uma vez que todos os procedimentos existiam, efetuaram-se registos referentes aos códigos internos dos mesmos, tendo em consideração que os mesmos teriam que estar disponíveis para os operadores.

- **Operação**

A última fase de qualificação de operação diz respeito à verificação das características técnicas do equipamento, e do funcionamento genérico de operação. Para as duas bacias foi verificado se ao carregar no comando específico para o efeito, as mesmas arrancavam. Deixando os equipamentos funcionar durante uns segundos, procedeu-se à paragem dos

mesmos. Durante estes ensaios as bacias deveriam rodar no sentido dos ponteiros do relógio, e manter a rotação constante ao longo do tempo dos mesmos. Foi verificado que rodavam no sentido correto e que, uma vez mais, a rotação da bacia 303 PD9 era 14 rpm e da 303 PD12 era 24 rpm. Por fim, verificou-se o funcionamento de todos os comandos existentes nos painéis referentes ao controlo da insuflação de ar (ON/OFF, controlador de temperatura), e referentes ao controlo das bacias de revestimento (ON/OFF, funcionamento das pistolas de revestimento, ligar e desligar a energia elétrica, etc). Todos os comandos existentes funcionavam e, portanto, estão de acordo com os critérios de aceitação.

- **Equipamento de preparação das suspensões de revestimento**

Antes de prosseguir para a fase de qualificação de desempenho das bacias de revestimento, efetuou-se uma qualificação de instalação e operação referente ao equipamento de preparação das suspensões de revestimento. Seguindo o mesmo procedimento efetuado para as bacias, verificou-se a existência dos comandos ON e OFF do agitador, e registou-se os materiais de construção que porventura entrariam em contacto com o produto. Tanto a hélice do agitador, como o reservatório para a preparação das suspensões, eram de aço inoxidável 316L. Efetuaram-se os registos referentes às dimensões da hélice do agitador (esta hélice deverá ser do tipo centrífuga), e do reservatório atualmente utilizado. A altura e comprimento da hélice medidos foram, respetivamente, 57 cm e 4 cm. Sendo que o diâmetro do veio da mesma era de 13 cm. Em relação ao reservatório, este tinha uma altura de 44 cm, um diâmetro de 31,5 cm o que correspondeu a um volume de 34 litros. As medidas registadas para o reservatório são referentes ao que é atualmente utilizado para o produto cliente A.

Em termos de qualificação de operação verificou-se a possibilidade de inclinação variável do agitador, verificou-se igualmente o funcionamento dos comandos ON e OFF do mesmo. Confirmou-se a possibilidade de variação da inclinação do agitador, embora não fosse possível alterar a altura do mesmo face ao reservatório, e ainda a frequência de agitação. Através de um tacómetro calibrado registou-se velocidade de rotação entre 745 e 750 rpm. O agitador é ligado à instalação elétrica em modo trifásico, tendo o seu motor uma potência nominal de 0,55 kW.

Tendo em conta que todos os resultados obtidos referentes às duas bacias de revestimento, ao agitador e ao reservatório de preparação de suspensões se encontram de acordo com os critérios de aceitação pré-estabelecidos, considera-se que os equipamentos estão corretamente instalados, e a operar de acordo com os requisitos. Deste modo as QI e QO das bacias de revestimento 303 PD9 e 303 PD12 encontram-se efetuadas e em conformidade, podendo prosseguir-se para a última fase de qualificação, QP.

3.6.3 Qualificação Performance

Estando as etapas correspondentes à QI e QO concluídas, e em conformidade com os critérios de aceitação pré-estabelecidos, avançou-se para a última etapa de qualificação das bacias de revestimento 303 PD9 e 303 PD12, a fase de QP. Inicialmente efetuou-se uma análise de risco FMEA, por forma a identificar as falhas que porventura poderiam ter algum impacto negativo na qualidade do produto. Na Tabela 3.29 encontra-se a análise de risco efetuada para as duas bacias de revestimento. Segundo o critério de aceitação pré-estabelecido, seriam efetuados estudos das potenciais falhas sempre que o valor RPN fosse igual ou superior a 18. A maioria dos problemas que se podem verificar nos comprimidos ao longo de um processo de revestimento (ou após a sua conclusão), pode ser classificada em três categorias: problemas devido a condições de revestimento e/ou equipamentos; problemas devido às próprias características dos comprimidos; e, por fim, problemas devido aos produtos utilizados para revestir.

Tal como já foi referido anteriormente, existem diversos parâmetros que podem influenciar a eficiência de um processo de revestimento. No caso das bacias 303 PD9 e 303 PD12, alguns desses parâmetros são fixos (e constantes), de acordo com o produto a revestir. Desta forma algumas potenciais falhas são mitigadas à partida (como por exemplo: a temperatura do ar de entrada excessiva pode levar à laminação dos comprimidos, no entanto esta é fixa e conhecida por forma a manter a temperatura na “cama dos comprimidos” a 40°C (aproximadamente). Segundo o critério de aceitação pré-estabelecido, três falhas potenciais foram evidenciadas durante a elaboração da análise de risco FMEA: comprimidos com revestimento incompleto, comprimidos que não foram revestidos, peso dos comprimidos revestidos fora da especificação.

Tabela 3.29 - Análise de risco FMEA para Bacias de Revestimento 303 PD9 e 303 PD12

	Potenciais falhas	S	Causas Prováveis	O	Controlos atuais	D	RPN
Bacia de Revestimento	Secagem incompleta dos comprimidos	2	Caudal do ar de entrada insuficiente	2	Caudal do ar de entrada fixo e conhecido	1	4
	Secagem excessiva dos comprimidos/efeito casca de laranja/laminação	3	Temperatura do ar de entrada elevada	2	Temperatura do ar de entrada fixa e conhecida	1	6
	Comprimidos com revestimento incompleto	4	Volume utilizado da bacia inadequado	3	Volume útil da bacia calculado com base na densidade dos comprimidos (não ultrapassar os 26,9% do volume total)	2	24
	Peso dos comprimidos não uniforme; aglomeração dos comprimidos (twinning; picking)	4	Velocidade de pulverização da solução do revestimento elevada; Velocidade de rotação da bacia baixa	3	Velocidade de pulverização específica para cada produto; rotação da bacia fixa por cada produto	1	12
	Comprimidos revestidos com falhas no revestimento; laminação	4	Velocidade de rotação da bacia elevada	2	Rotação da bacia específica para cada produto	1	8
	Comprimidos não foram revestidos totalmente	4	A solução do revestimento não era a mais adequada; não agarrou aos comprimidos	2	Tempo de Desagregação	4	32
	Peso dos comprimidos revestidos fora da especificação	4	O revestimento não foi eficiente	3	Massa média; uniformidade de massa; dissolução	4	48

O volume utilizado do equipamento pode influenciar a eficiência do processo de revestimento dos comprimidos. Caso o volume útil seja ultrapassado, parte dos comprimidos colocados no equipamento poderão não ser suficientemente pulverizados com a solução de revestimento e, conseqüentemente, o seu revestimento é deficiente, podendo dar origem a comprimidos em não conformidade com as especificações de venda (estabelecidas no documento AIM). Caso seja utilizado um volume inferior, pode ocorrer o contrário, isto é, os comprimidos poderão ser demasiado pulverizados com a solução de revestimento e, como a secagem deixa de ser suficiente, ficam húmidos, podendo colar-se uns aos outros. Assim, antes de começar com um novo processo de revestimento é necessário calcular o volume útil

da bacia com base na densidade dos comprimidos. No caso das bacias de revestimento a qualificar no setor FSO3, o volume utilizado nas mesmas não deve ultrapassar os 26,9%.

Em relação à falha potencial em que os comprimidos não são revestidos totalmente, tal pode dever-se ao facto da solução de revestimento não ser a mais adequada e, consequentemente, não aderir bem nos comprimidos. Esta falha está englobada na terceira categoria referida anteriormente sobre os problemas verificados durante este processo. Quando os comprimidos não são revestidos uniformemente algumas características importantes dos mesmos podem ser afetadas, tais como a existência de diferenças na cor entre vários comprimidos e, caso os comprimidos sejam de libertação prolongada e controlada, o desempenho dos mesmos é afetado negativamente. Caso seja identificada a existência deste problema, é possível aumentar o tempo do processo de revestimento no entanto isso trará, consequentemente, um aumento dos custos de produção. A partir da análise do tempo de desagregação é possível identificar, *a posteriori*, se o revestimento foi o adequado para o produto em causa pois na AIM está descrito o tempo de desagregação que um comprimido revestido deverá ter.

Por fim, a falha referente ao peso dos comprimidos revestidos fora de especificação pode estar relacionada com um revestimento deficiente; esta falha implica que os comprimidos podem não ser comercializados. Através da análise de massa média dos comprimidos, da uniformidade de massa e dissolução é possível verificar, *a posteriori*, se os comprimidos revestidos têm tido, ao longo do tempo, peso dentro das especificações pré-definidas na AIM.

De acordo com a análise FMEA efetuada, concluiu-se que se iriam estudar os resultados do tempo de desagregação, dissolução, massa média e uniformidade de massa.

Para os tempos de desagregação e de dissolução foram estudados dados referentes aos registos de lote do produto cliente A do ano 2014 (ao todo 36 lotes), e consideraram-se os limites de especificação descritos na Tabela 3.30.

Tabela 3.30 – Especificação definida para Desagregação e Dissolução para o produto cliente A

Ensaio	Critérios de Aceitação
Desagregação	Inferior a 30 minutos
Dissolução	Ao fim de 15 minutos: superior a 60% Ao fim de 45 minutos: superior a 75%

Para a avaliação da massa média e uniformidade de massa, utilizaram-se os dados presentes no relatório de validação do processo de fabrico do produto cliente A.

Em relação aos dados referentes à massa média e uniformidade de massa, foi necessária a recolha de 25 comprimidos em cada fração do revestimento do produto, o que

corresponde a 4 frascos por lote (sendo uma validação de processo analisaram-se três lotes). Os critérios de aceitação considerados no relatório de validação do processo de fabrico do produto cliente A, encontram-se descritos na Tabela 3.31. Os resultados dos ensaios efetuados devem ser concordantes entre si, por forma a comprovar que o processo permite obter, de forma constante, os comprimidos do produto cliente A, revestidos, com a qualidade conforme as especificações, e para isso considerou-se que o coeficiente de variação da massa média não deve ser superior a 2%.

Tabela 3.31 – Especificação da Massa média e uniformidade de massa do produto cliente A

Ensaio	Critérios de Aceitação
Massa Média	901,6 – 938,4 mg / comp. (920,0 mg \pm 2%)
Uniformidade de Massa	Massa média \pm 5%

3.6.4 Resultados e Discussão

O tempo de desagregação foi avaliado através da análise de dados de 6 comprimidos retirados no fim do processo de revestimento, o que corresponde a 36 amostras dos 36 lotes analisados (referentes ao ano 2014). O ensaio de desagregação é efetuado por forma a averiguar o tempo que leva os comprimidos a se desintegrarem completamente, caso esse tempo não seja uniforme (no conjunto de 6 comprimidos), significa que o lote é inconsistente e põe-se em causa a uniformidade dos comprimidos. O tempo de desagregação aumenta com o aumento da força de compressão utilizada [42].

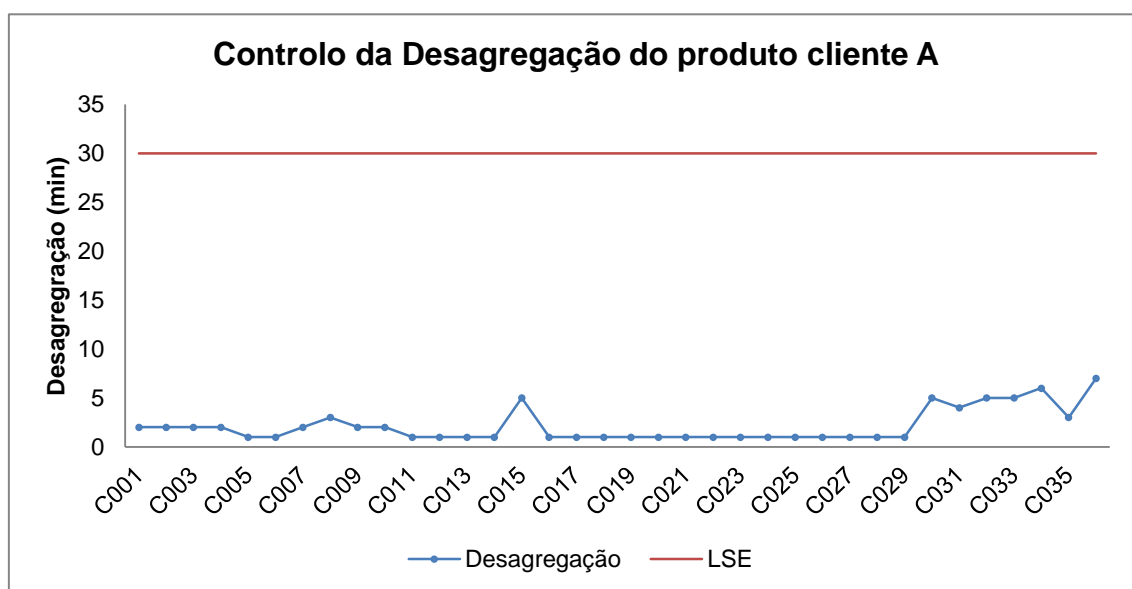


Figura 3.34 – Controlo da Desagregação dos comprimidos revestidos do produto cliente A

Na Figura 3.34 cada ponto representa o tempo máximo de desagregação medido em cada conjunto dos 6 comprimidos. A média obtida dos 36 lotes foi, aproximadamente, 2,14

minutos e o desvio padrão de 1,71 minutos. Todos os pontos representados na Figura 3.34 encontram-se abaixo do limite de especificação pré-definido.

Os ensaios de dissolução foram avaliados através da análise de dados de 6 comprimidos, no final do processo de revestimento, quando os valores não davam conformes à primeira, repetiram-se os testes para o dobro dos comprimidos (12 comprimidos). Na Figura 3.35 cada ponto representa o valor médio obtido no ensaio de dissolução. O valor máximo obtido ao fim dos 15 minutos foi 85,2%, e o mínimo 61,2%, e ao fim de 45 minutos foram, respetivamente, 100,6% e 86,1%. Todos os valores analisados ao longo dos 36 lotes, aos 15 e aos 45 minutos, estão de acordo com os critérios de aceitação, assim, é possível concluir que os comprimidos do produto cliente A, revestidos, libertam, no mínimo, 60% do seu conteúdo para o meio de dissolução aos 15 minutos e 75% ao fim dos 45 minutos.

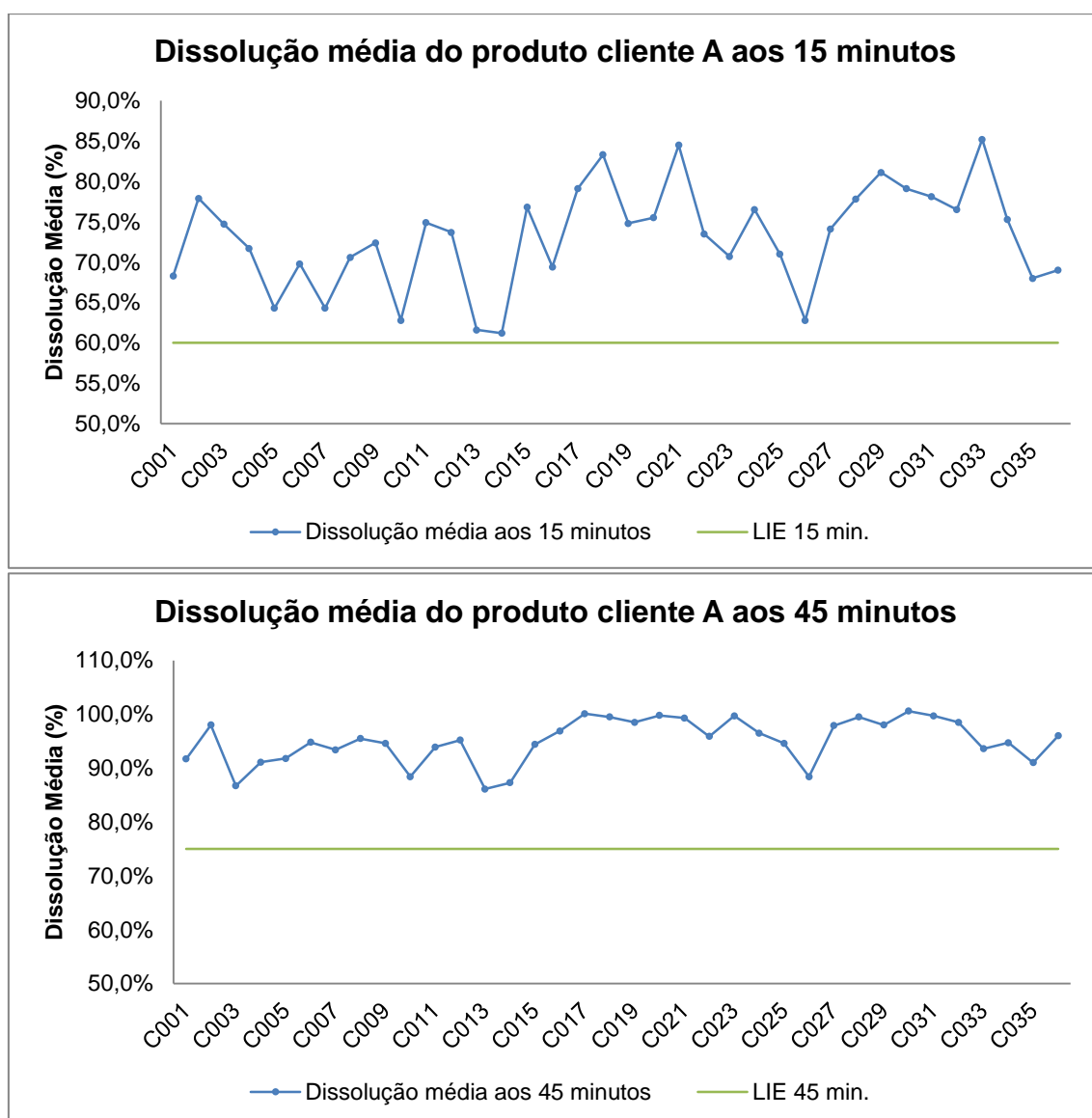


Figura 3.35 – Dissolução média dos comprimidos revestidos do produto cliente A, ao fim de 15 e 45 minutos

Segundo o protocolo/relatório de Validação do processo de fabrico, os resultados têm que ser concordantes entre si, isto é, para a massa média o CV não deve ser superior a 2%. Deste modo, e verificando a Tabela 3.32 podemos confirmar que, nas várias frações de revestimento, obtemos comprimidos com a mesma qualidade e pertencentes ao mesmo lote. Todos os resultados encontram-se conformes e de acordo com os critérios de aceitação pré-definidos.

Tabela 3.32 – Resultados massa média e uniformidade de massa dos comprimidos do produto cliente A, revestidos

Ensaio	Lote B003				Lote B004				Lote B005			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Massa média (mg)	920,4	921,7	919,4	929,8	923,4	922,8	924,3	926,6	923,6	924,8	924,9	919,1
Média (mg)	922,8				924,3				923,1			
CV (%)	0,51				0,18				0,30			
Uniformidade de Massa (%)												
Desvio Min (%)	-0,7	-1,9	-2,2	-2,0	-1,5	-1,6	-1,6	-1,3	-2,2	-1,1	-1,6	-2,4
Desvio Max (%)	+2,2	+1,4	+1,8	+2,4	+1,3	+1,3	+1,7	+1,5	+1,9	+1,4	+0,6	+1,7

Ainda no relatório de validação do processo de fabrico do produto cliente A, foi efetuado um tratamento estatístico dos 3 lotes, e determinou-se o índice de capacidade do processo para a massa média, vide Tabela 3.33. Uma vez que o índice deu superior a 1,33, significa que o processo é capaz de garantir o cumprimento das especificações pré-definidas.

Tabela 3.33 – Resultado do índice de capacidade do processo para a massa média

Teste	Cp
Massa média	2,0

Uma vez que todos os ensaios efetuados encontram-se dentro dos critérios de aceitação, pôde-se concluir que as bacias de revestimento 303 PD9 e 303 PD12 se encontram aptas a funcionar (cumprindo todos os requisitos), e portanto encontram-se qualificadas.

Para mais pormenores da QI, QO e QP das Bacias de revestimento 303PD9 e 303PD12, encontram-se os respetivos relatórios no Anexo A.7.

3.7. Máquina de Blisterar

Atualmente, a principal razão para o uso de qualquer tipo de embalagem (primária e secundária) na indústria farmacêutica, consiste na proteção do produto final (como comprimidos ou cápsulas) das condições externas (como temperatura, humidade relativa, microrganismos, etc), por forma a garantir que este mantém as suas características intrínsecas inalteradas, desde que é produzido, até ao seu prazo de validade.

Existem diversas vantagens para a utilização de acondicionamento do produto farmacêutico por blister [43]:

- **Integridade:** dentro de uma embalagem em blister, o produto fica hermeticamente selado e automaticamente protegido de condições adversas, o que reduz, consequentemente, a possibilidade de contaminação, garantindo a integridade do mesmo desde o produtor/distribuidor até ao consumidor final;
- **Proteção:** possibilita a utilização de uma unidade do produto (comprimido ou cápsula), sem que as restantes tenham contacto com o exterior;
- **Segurança:** a partir do momento em que o produto é retirado da embalagem em blister, não é possível voltar a colocá-lo sem que seja visível ao consumidor. Assim, o mesmo é protegido, *a priori*, de qualquer adulteração efetuada no produto.

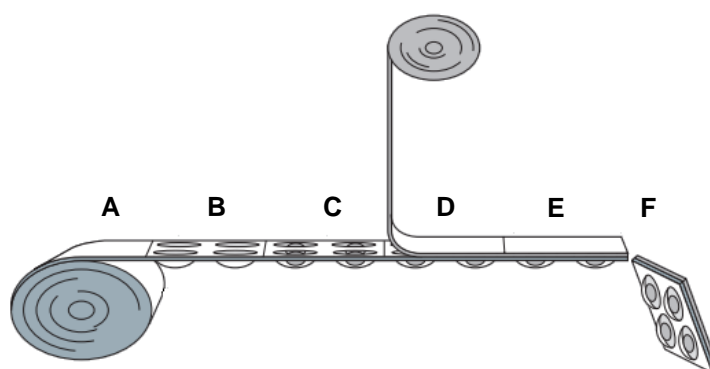


Figura 3.36- Etapas de formação de um blister, adaptado de [44]

O funcionamento de uma máquina de blisterar pode ser dividido em 6 fases, vide **Figura 3.36** [44] : uma primeira fase, onde ocorre o fornecimento do filme e consequente desenrolamento do mesmo para uma zona de aquecimento (zona A). Nessa zona de aquecimento, o filme é submetido a temperaturas entre 120°C a 160°C (dependendo do tipo de

material), por forma a ser mais fácil a moldagem do mesmo. Depois do filme estar mais moldável, é submetido a uma pressão (por ar comprimido, ou mesmo pressão mecânica por uso de uma espécie de punções), e formam-se os alvéolos (zona B). Ainda na zona B, os alvéolos são arrefecidos, por forma a não influenciar negativamente o produto devido a temperaturas demasiado elevadas. Na zona C, o produto (comprimidos ou cápsulas) é forçado a entrar nas cavidades/alvéolos dos blisters. Posteriormente, é colocado um filme na zona superior do blister, por forma a tapar o mesmo (zona D). Ocorre a selagem do filme superior no blister (Zona E), a temperaturas entre o 140°C e os 340°C (dependendo do material do filme, da capacidade do produto para suportar temperaturas elevadas e do tipo de máquina de blisterar). Por fim, o blister é arrefecido e cortado (zona F), podendo posteriormente passar para a fase de embalagem secundária.

Os materiais que formam um blister (filme inferior onde se encontram os alvéolos, e filme superior onde é efetuada a selagem) são o parâmetro-chave para o sucesso do processo de embalagem primária. Em termos físicos representam uma barreira entre o produto acabado e o ambiente, tanto em quanto ao contacto com o oxigénio, humidade e luz [43].

Os materiais que podem ser utilizados para o filme inferior (onde se encontram os alvéolos) são [43]:

- Policloreto de vinilo (PVC);
- cloreto de polivinilideno – policloreto de vinilo (PVDC-PVC);
- Politereftalato de etileno (PET);
- Poliestireno (PS);
- Alufilm (material que contém alumínio, PVC e poliamida)
- Entre outros.

Para a escolha do tipo de material a usar, deve ser tido em conta: o peso e a espessura do produto a colocar nos alvéolos, a resistência ao impacto e o custo do material. Caso o material utilizado seja plástico (como PVC, Polipropileno e PET), a formação dos alvéolos é efetuada a quente (isto é, os materiais são termoformáveis). No entanto, caso o material contenha alumínio, a formação dos alvéolos é efetuada a frio. Sempre que é utilizado um filme inferior transparente, deve ser tido em conta se o produto em causa é ou não sensível à luz [43].

Quando a formação dos alvéolos é efetuada a quente (utilizando, por exemplo, PVC), a proteção do produto acabado, face à humidade e à entrada de oxigénio, é inferior em comparação com o alumínio (formação dos alvéolos a frio). Devido à transparência do PVC, este tipo de alvéolos não é o mais indicado quando os produtos em causa são sensíveis à luz. Quando a formação dos alvéolos é efetuada a frio (utilizando alumínio), a embalagem é opaca, dificultando o controlo de blisters não conformes. Para além deste fator, o blister formado é normalmente maior, em comparação ao blister formado com alvéolos em PVC, implicando consequentemente uma maior quantidade de material necessária (maior custo de produção). Embora a formação dos alvéolos a frio tenha algumas desvantagens, oferece uma barreira

mais completa contra a humidade, luz e oxigénio, em comparação com a formação a quente, possibilitando uma extensão da data de validade do produto acabado [45].

Para a escolha do material a utilizar no filme superior, deve ser tido em conta o tamanho, a forma e o peso do produto, bem como, o tipo de embalagem que se pretende produzir. A superfície do filme superior deve ser compatível com o processo de selagem, e deve ainda ter a capacidade de manter a impressão do lote, do nome do produto acabado e da data de validade, durante o processo de selagem. Em termos de materiais do filme superior, podem ser utilizados [43]:

- Alumínio;
- Papel/PET/alumínio;
- Papel/alumínio;
- Entre outros.

A máquina de blisteragem 308 PBL3 é do fabricante Marchesini modelo MB-420. Atualmente, a velocidade normal de trabalho do equipamento situa-se entre os 80 e os 90 ciclos/minuto, sendo que cada ciclo corresponde a dois blisters (depende do tipo e tamanho de blister a ser formado, por exemplo: caso sejam mais pequenos, um ciclo pode corresponder a 4 blisters).



Figura 3.37 - Máquina de Blisteragem Marchesini 308 PBL3

Nos capítulos 3.7.1, 3.7.2 e 3.7.3 serão descritos os diversos passos da qualificação da máquina de blisteragem Marchesini 308 PBL3 (*vide* **Figura 3.37**).

3.7.1 Qualificação de Instalação

- **Identificação**

Para a secção de identificação da máquina de blisterar 308 PBL3 seguiu-se o mesmo procedimento efetuado para os outros equipamentos do setor FSO3. Inicialmente, verificou-se a existência do código interno no equipamento, e de manual do fabricante (Marchesini Group).

Posteriormente, verificou-se se a sala onde o equipamento se encontra tem disponíveis as ligações elétricas necessárias para o correto funcionamento do mesmo. Uma vez que a sala tem disponíveis ligações monofásicas e trifásicas (230V/400V) à frequência de 50 Hz, é possível ligar o equipamento garantindo o bom funcionamento do mesmo e a segurança de todo o meio envolvente. Segundo o manual do fabricante e a chapa metálica presente junto ao motor da máquina de blisterar, este tem uma potência nominal de 8 kW.

Por fim, verificou-se a existência de ligação à Terra, por forma a garantir que não ocorrem acumulações de energia que consequentemente podem provocar danos no equipamento, e pôr em causa a segurança das instalações e dos operadores. Todos os critérios de aceitação foram cumpridos, pelo que é possível prosseguir com a qualificação de instalação do equipamento.

- **Materiais**

Esta secção tem como âmbito a verificação dos materiais de construção presentes no equipamento, e que possam porventura entrar em contacto com o produto final. As superfícies que podem entrar em contacto com o produto são: a tremonha de alimentação, as proteções da máquina, a calha de alimentação dos blisters, e o rolo de encaminhamento dos comprimidos, e os materiais de construção são, respetivamente, aço inoxidável 316L, acrílico, alumínio anodizado e, por fim, teflon e silicone. Nenhuma superfície presente no equipamento apresentou qualquer tipo de danos físicos (amolgadelas ou fissuras) e químicos (ferrugem).

Para além da verificação do tipo de materiais de construção presentes na máquina de blisterar, procedeu-se à verificação da existência de todos os comandos presentes no painel frontal da máquina. Ainda no painel frontal do equipamento verificou-se a presença da chave para desligar os dispositivos de segurança, dos comandos de emergência, do controlo remoto tipo “jog”, das luzes sinalizadoras de atividade LED’s do painel sinóptico, do contador de blisters, e dos controladores de temperatura, de formação (superior e inferior) e de selagem. Para além das verificações no painel central, averiguou-se a existência das proteções da máquina nas zonas onde existe movimento da mesma (estas proteções devem ser em material transparente, por forma a permitir ao operador a observação do funcionamento do equipamento, e ao mesmo tempo protegê-lo das partes móveis existentes), da tremonha de alimentação, de um mecanismo vibratório (junto à tremonha), das calhas de encaminhamento, e do rolo. Por fim, verificou-se a presença de comandos de emergência, “stop” e “start”, e ainda a presença do manípulo para colocar energia no equipamento. Uma vez que todos os parâmetros referidos no protocolo existiam, e estavam em conformidade com os critérios de aceitação, prosseguiu-se com a QI.

- **Equipamento**

Neste ponto seguiu-se o mesmo procedimento descrito na secção 3.2.1. Considerando que a área total da sala é 26,3 m² e que, segundo o critério de aceitação referido no protocolo, a sala deverá ter disponível, no mínimo, 5 vezes a área máxima ocupada pelo equipamento,

procedeu-se à recolha das dimensões do mesmo. Segundo os critérios de aceitação, a área máxima ocupada deverá contabilizar as aberturas e os fechos das proteções existentes no equipamento, e ainda os possíveis fluxos de material (matéria-prima e produto), de pessoal, e ainda espaço para a manutenção do equipamento. Assim, a área máxima ocupada pelo equipamento é $4,97 \text{ m}^2$, o que significa que a sala deverá ter disponível, no mínimo, $24,85 \text{ m}^2$.

Na traseira do equipamento existe uma porta de acesso aos motores e utilidades, que tem como objetivo facilitar a manutenção dos mesmos. Esse acesso acrescenta à largura máxima do equipamento 60 cm, no entanto o cálculo da área máxima ocupada não teve em conta esse valor, uma vez que o espaço para a manutenção está contabilizado no critério de aceitação.

- **Utilidades**

Por fim, foi necessário proceder à verificação das condições ambientais da sala (temperatura, humidade relativa, iluminação e classificação face às partículas), e ainda as ligações das utilidades. Verificou-se que o equipamento se encontra ligado em modo trifásico (400V) a uma frequência de 50 Hz. Em termos do ar comprimido, foi registado uma pressão de 7 bar aquando a qualificação do equipamento, e a tubagem do mesmo apresenta um diâmetro de 2 cm. A água da rede apresenta uma tubagem de 2 cm e pode ter uma pressão entre 2,3 e 2,7 bar, sendo que durante a presente qualificação se registou 2,5 bar. Em termos das condições ambientais, registaram-se uma temperatura e humidade relativa de $20,5^\circ\text{C}$ e 36,5%, respetivamente. Segundo o relatório das *Salas Limpas* da empresa *TradeLabor* referente ao ano 2014 a sala onde o equipamento se encontra instalado apresentou uma iluminação média de 439 lux e uma classificação face às partículas D.

Todos os valores registados encontram-se dentro dos critérios de aceitação, e consequentemente, concluiu-se a QI da máquina de blisterar 308 PBL3, podendo-se prosseguir com a próxima etapa, a QO.

3.7.2 Qualificação de Operação

- **Procedimentos**

Numa primeira fase da QO procedeu-se à verificação da existência dos procedimentos de limpeza, manutenção preventiva, e utilização do equipamento em causa. Uma vez que todos os procedimentos existiam e estavam disponíveis para os operadores, registaram-se os respetivos códigos dos documentos e prosseguiu-se para a próxima etapa da QO, a de operação.

- **Operação**

Neste ponto pretende-se verificar as características técnicas da máquina de blisterar, e o funcionamento genérico de operação. Inicialmente efetuou-se o arranque do equipamento,

seguido de uma paragem do mesmo. Depois de averiguar que o equipamento se ligava e desligava quando o operador queria, verificou-se se todos os comandos existentes, e referidos anteriormente na secção de materiais na QI, funcionavam de acordo com o esperado. Verificou-se a entrada dos comprimidos nas calhas, e posteriormente nos alvéolos dos blisters. Continuando com o processo no equipamento, foi possível verificar que o mecanismo de vibração funcionava, que o contador de blisters estava funcional, e que os controladores de temperatura existentes no painel frontal do equipamento mostravam a temperatura real de selagem e de formação superior e inferior, face à temperatura de set-point escolhida (segundo o critério de aceitação, ao modificar a temperatura de set-point dos controladores de temperatura deverá ocorrer variação da mesma no mostrador de temperatura).

Com auxílio de um operador da manutenção, verificou-se que a velocidade máxima que o equipamento trabalha (atualmente) é 102 ciclos por minuto, e que, a partir desse valor, o alumínio utilizado ($25\mu m$, 123 mm) para esta qualificação começava a formar pregas (e consequentemente deixava de estar em conformidade, sendo necessário reduzir a velocidade da máquina). A velocidade normal de trabalho do equipamento situa-se entre os 80 e os 90 ciclos/minuto, dependendo sempre dos materiais utilizados para a formação do blister e do produto a blisterar. Verificou-se, à parte, o funcionamento dos comandos de emergência do equipamento, tendo em consideração que os mesmos devem parar o equipamento na sua totalidade, quando acionados.

Tendo em conta que todos os resultados obtidos se encontram de acordo com os critérios de aceitação, o equipamento considera-se corretamente instalado, e a operar de acordo com os requisitos estabelecidos. Deste modo, as qualificações de Instalação e de Operação do equipamento encontram-se efetuadas, e em conformidade.

3.7.3 Qualificação Performance

Antes de se proceder à QP da máquina de blisterar Marchesini elaborou-se uma análise de risco FMEA, por forma a evidenciar as principais falhas na qualidade do produto final que são consequências de parâmetros do equipamento, vide Tabela 3.34. Determinando essas mesmas falhas torna-se possível averiguar os controlos que atualmente existem, por forma a efetuar um estudo sobre as mesmas, e determinar consequentemente o desempenho do equipamento. Tal como os restantes equipamentos, a máquina de blisterar 308 PBL3 encontra-se atualmente em funcionamento pelo que, para determinar o desempenho da mesma, será efetuada uma qualificação retrospectiva, utilizando os parâmetros evidenciados na análise de risco.

Tabela 3.34 - Análise de risco FMEA para a máquina de blisterar 308 PBL3

	Potenciais falhas	S	Causas Prováveis	O	Controlos atuais	D	RPN
Máquina de Blisterar	Comprimidos queimados	4	Comprimidos com espessura superior ao especificado; temperaturas de selagem e formação de alvéolos excessivas	3	Espessura; Temperatura de formação do alvéolo; Temperatura de selagem	3	36
	Blisters não estanques	3	Selagem dos blisters incorreta	3	Teste de estanquicidade	4	36
	Blisters queimados	4	Temperaturas de selagem e formação de alvéolos excessivas	2	Temperatura de formação do alvéolo; Temperatura de selagem	1	8
	Blisters incompletos	3	Ciclos da máquina inadequados; espessura fora de especificação; formato do comprimido fora de especificação; formato inadequado	2	Inspeção periódica	3	18
	Comprimidos partidos	3	Dureza/friabilidade fora de especificação; alimentação aos blisters deficiente	3	Dureza/friabilidade	3	27
	Má formação do alvéolo dos blisters	2	Temperatura de formação do alvéolo inadequada; falta de ar comprimido; defeito do formato	2	Inspeção visual	3	12

Em relação à máquina de blisteragem destacaram-se quatro falhas potenciais relacionadas com: comprimidos queimados, blisters incompletos, comprimidos partidos e estanquicidade dos blisters. As primeiras três falhas potenciais resultam de problemas nas fases anteriores à embalagem primária. Por exemplo, a questão dos comprimidos ficarem queimados está relacionado com os mesmos terem espessura superior à especificação fazendo com que não encaixem corretamente no alvéolo do blister (falha resultante na fase de compressão). Assim, as falhas poderão ser averiguadas do mesmo modo como se procedeu nas máquinas de comprimir: avaliando os resultados referentes aos ensaios de espessura, dureza e friabilidade. Acrescenta-se a estes estudos a análise das temperaturas de formação

do alvéolo e de selagem, e ainda o teste de estanquicidade do blister. A partir dos dados existentes nos registos de lote dos vários produtos do setor FSO3, é possível averiguar se a máquina de blisterar 308 PBL3 apresenta o desempenho pretendido e, consequentemente, se não influencia negativamente a qualidade do produto final, com regularidade.

Na Tabela 3.35 e na Tabela 3.36 estão representadas as condições de trabalho nos quatro produtos estudados. No final desta qualificação é possível concluir que, nestas condições, o desempenho do equipamento em causa está em conformidade com os critérios de aceitação e, consequentemente, não influencia negativamente a qualidade do produto final.

Tabela 3.35 – Materiais utilizados nos produtos estudados

Materiais utilizados	Produto cliente A Comprimidos	Produto D comprimidos	Produto Ciente B Cápsulas	Produto Cliente C Comprimidos
Alumínio 25 μm 118 mm	-	✓	-	-
Alumínio 25 μm 123 mm	-	-	✓	✓
Alumínio 25 μm 141 mm	✓	-	-	-
Alufilm 25PA-45AL-60PVC 142 mm	✓	-	✓	✓
PVC 250 μm 128 mm	-	✓	-	-

Tabela 3.36 – Temperaturas de formação do alvéolo e de selagem de acordo com o produto

Produto	Temperatura de formação do alvéolo		Temperatura de Selagem	
	Valor mínimo recomendado	Valor máximo recomendado	Valor mínimo recomendado	Valor máximo recomendado
Produto Cliente A comprimidos	25°C	35°C	160°C	185°C
Produto D comprimidos	112°C	120°C	160°C	180°C
Produto Cliente B cápsulas	20°C	35°C	160°C	185°C
Produto Cliente C comprimidos	25°C	35°C	160°C	180°C

3.7.4 Resultados e Discussão

Para a qualificação performance retrospectiva da máquina de blisterar 308 PBL3, avaliou-se os registos de lote dos seguintes produtos: produto cliente A, Produto D, produto cliente B (cápsulas) e produto cliente C. Em cada um destes registos de lote efetuou-se uma análise estatística do registo de temperatura de formação do alvéolo, da temperatura de selagem, e da estanquicidade do blister.

Quanto ao primeiro produto (cliente A), a avaliação da temperatura de formação do alvéolo foi decorrente da análise de dados recolhidos no início de cada dia de produção do lote, o que corresponde a 127 amostras dos 36 lotes analisados.

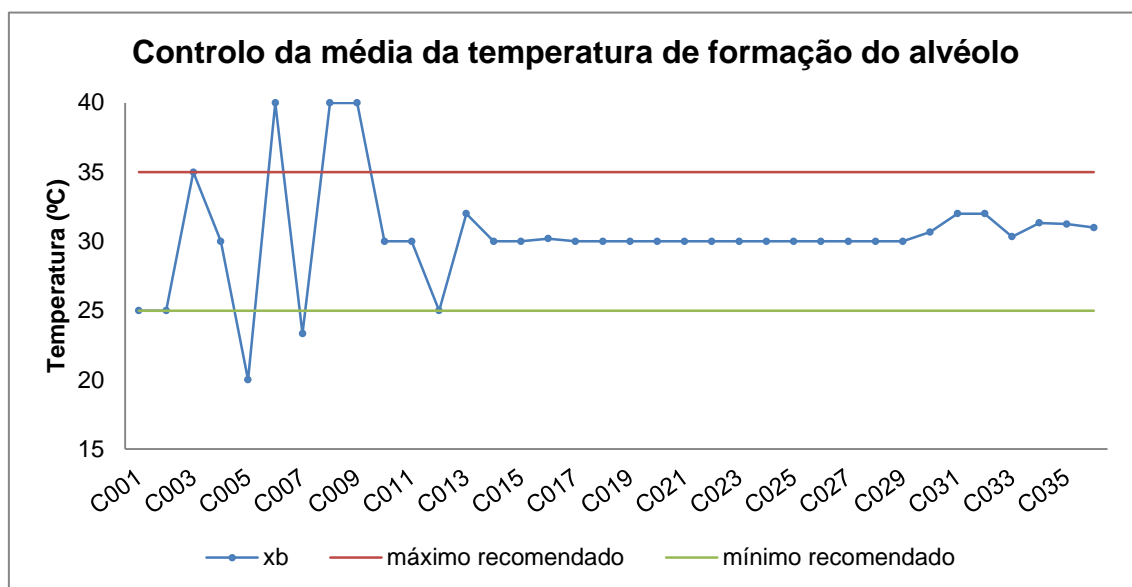


Figura 3.38 - Controlo da média da temperatura de formação do alvéolo (produto cliente A)

Na **Figura 3.38**, cada ponto representa a média das temperaturas registadas em cada lote. A disposição dos pontos no gráfico está dentro dos limites recomendados, à exceção dos pontos correspondentes aos lotes C005 até C010 (total de 5 lotes, consecutivos). Existem diversas causas que podem influenciar a temperatura de formação do alvéolo utilizada no lote, entre elas destaca-se o facto da espessura do material utilizado poder ter ligeiras variações, de rolo para rolo. Por forma a controlar estas pequenas mudanças e a obter blisters conforme, os operadores tendem a alterar a temperatura de formação do alvéolo. A temperatura máxima obtida foi 45°C e a mínima foi 20°C.

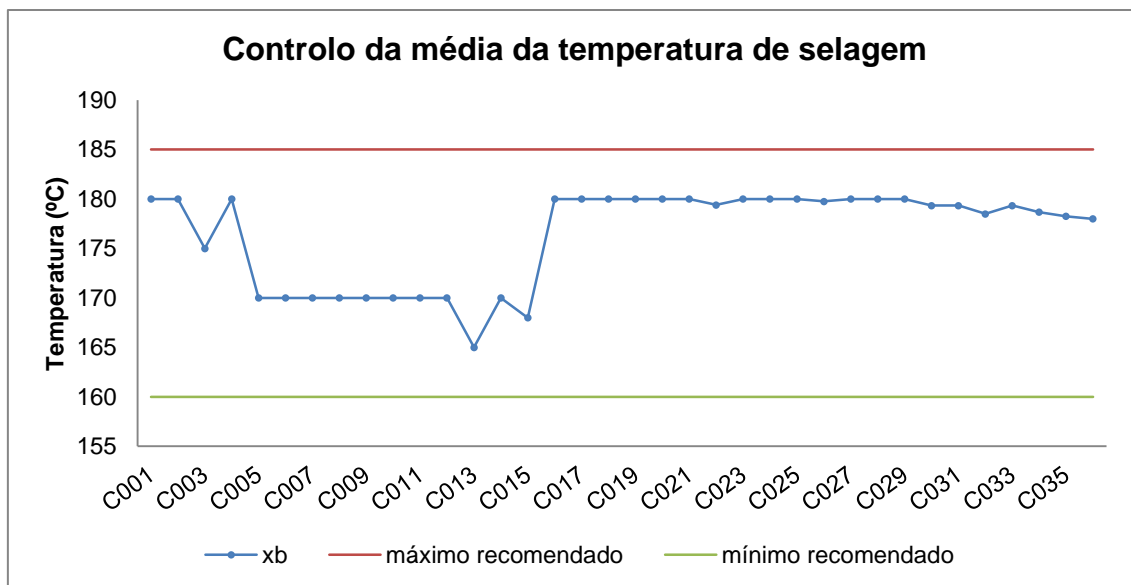


Figura 3.39 - Controlo da média da temperatura de selagem (produto cliente A)

A avaliação da temperatura de selagem dos comprimidos revestidos do produto cliente A, foi decorrente da análise de dados recolhidos no início de cada dia de produção do lote, o que corresponde a 127 amostras, num total de 36 lotes. Na **Figura 3.39**, cada ponto representa a média das temperaturas registadas em cada lote. Todos os pontos estão dentro dos limites de temperatura recomendados. O valor médio das temperaturas de selagem referente à análise dos 36 lotes do produto cliente A foi 176,3°C, com um valor máximo de temperatura de 181°C. Em relação à prova de estanquicidade, a avaliação da mesma foi efetuada utilizando os dados recolhidos a cada duas horas durante todo o processo de blisteragem, o que correspondeu a um total de 485 amostras, num total de 36 lotes. Cada prova de estanquicidade corresponde a um corte, isto é, dois blisters. Das 485 provas de estanquicidade efetuadas, apenas uma resultou numa não conformidade. No entanto, é plausível concluir que, mesmo com um corte não conforme, a máquina de blisterar 308 PBL3 tem consistentemente produzido blisters estanques, e em conformidade.

Em termos do produto D (comprimidos revestidos), a avaliação da temperatura de formação do alvéolo foi efetuada através da análise de dados recolhidos no início de cada dia de produção dos lotes, o que correspondeu a 37 amostras, ao longo dos 13 lotes produzidos.

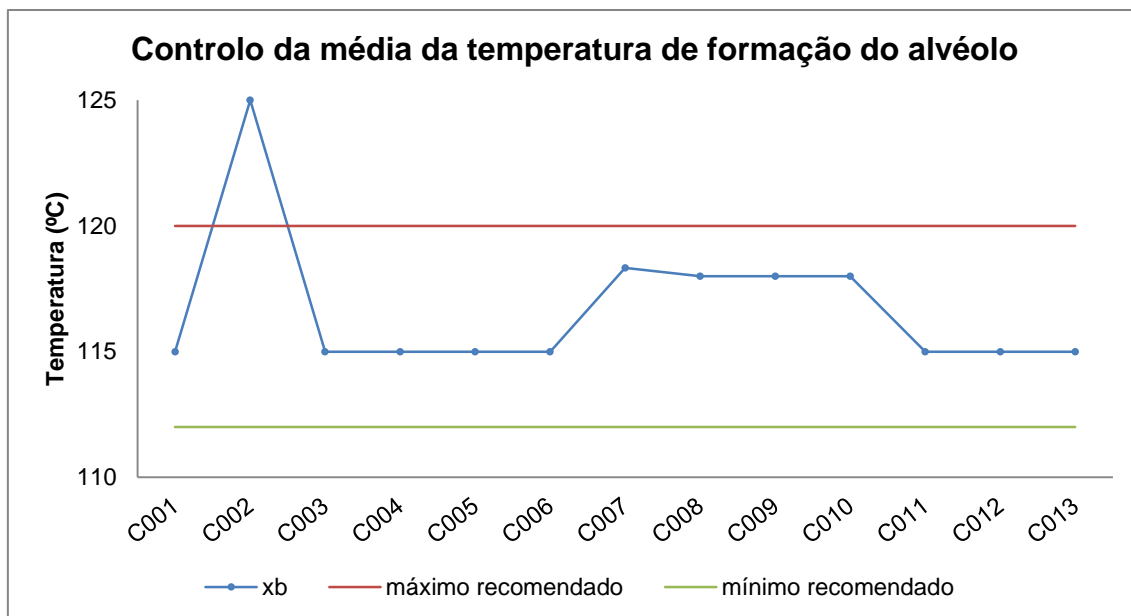


Figura 3.40 - Controlo da média da temperatura de formação alvéolo (Produto D)

Na **Figura 3.40**, cada ponto representa a média das temperaturas registadas em cada lote. Todos os pontos representados estão dentro dos limites de temperatura recomendados, à exceção do lote C002, que apresentou uma média superior. Uma vez mais, é importante referir que a temperatura de trabalho utilizada para a formação do alvéolo poderá não estar dentro dos valores recomendados pois, por vezes, para se obter blisters conformes é necessário recorrer a alguns ajustes por parte dos operadores. O valor de temperatura mais elevado ao longo dos 13 lotes produzidos/analísados foi 125°C, com uma média de 116,7°C.

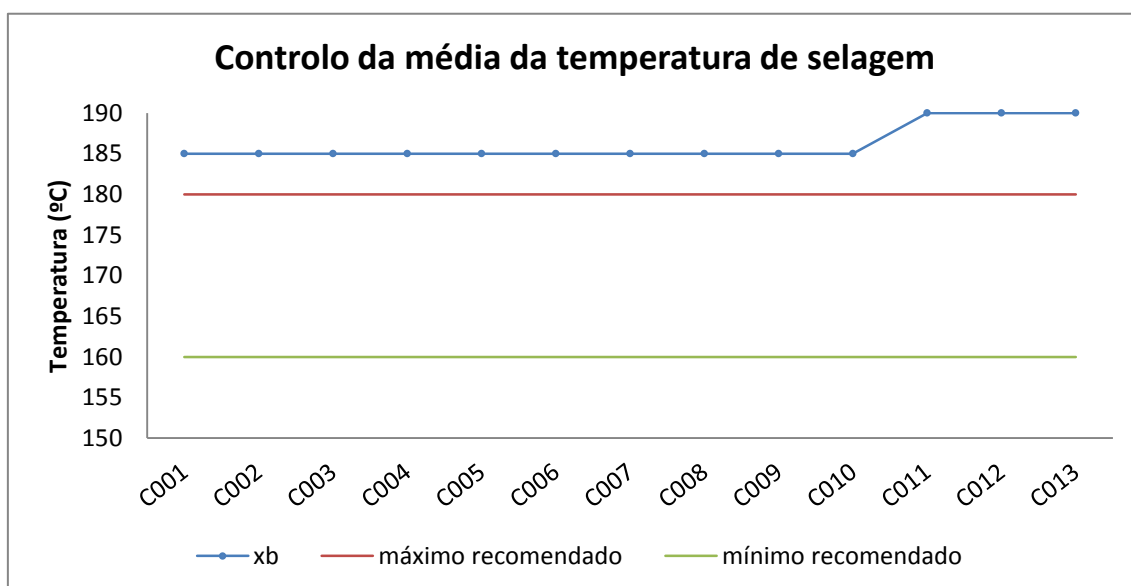


Figura 3.41 - Controlo da média da temperatura de selagem (Produto D)

A avaliação da temperatura de selagem para o Produto D foi efetuada procedendo da mesma maneira que para a temperatura de formação do alvéolo, o que correspondeu a 37 amostras, no total dos 13 lotes produzidos e analisados. Na **Figura 3.41**, cada ponto representa a média das temperaturas de selagem registadas pelos operadores em cada lote. Nenhum ponto está dentro do intervalo de temperaturas recomendado. Ao longo dos 13 lotes produzidos foram efetuadas 102 provas de estanquicidade de blisters. Cada prova é efetuada com um corte (corresponde a dois blisters), a cada 2 horas de produção. Todas as provas de estanquicidade efetuadas estão em conformidade, o que demonstra que o equipamento é capaz de produzir, consistentemente, blisters estanques. Embora a temperatura de selagem utilizada tenha sido sempre superior aos limites recomendados, todos os blisters analisados estão em conformidade com os critérios de aceitação descritos nos registos de lote do produto em causa, o que indica que os operadores necessitaram de alterar as temperaturas por forma a obter produtos conformes. Assim, recomenda-se uma revisão do intervalo de temperatura de selagem indicado aos operadores.

Em relação aos restantes produtos (produto cliente B, cápsulas, e produto cliente C, comprimidos revestidos), não foi possível efetuar o estudo sobre as temperaturas de formação do alvéolo, de selagem e das provas de estanquicidade, uma vez que alguns lotes ainda não tinham sido totalmente analisados no setor Controlo da Qualidade. Deste modo, a QP retrospectiva da máquina de blisterar Marchesini 308 PBL3 não foi concluída. No entanto, analisando os dados que se encontravam disponíveis, o equipamento é capaz de produzir blisters em conformidade e estanques, nas condições de trabalho representadas na Tabela 3.35 e na Tabela 3.36.

Para mais pormenores da QI e QO da máquina de blisterar 308 PBL3 encontra-se o respetivo relatório no Anexo A.8.

3.8. Detetor de Metais

Atualmente, numa indústria farmacêutica, se algum produto final tiver presença de contaminantes metálicos fica automaticamente não conforme e é rejeitado, isto é, não pode ser comercializado. Por esta mesma razão, o uso de equipamentos capazes de detetar contaminantes metálicos nos produtos finais (como comprimidos e cápsulas) é neste momento um requisito legal de acordo com as boas práticas de fabrico.

Os contaminantes metálicos podem ser classificados em três classes: os ferrosos (magnéticos), não ferrosos (materiais não magnéticos mas condutores, como o alumínio, cobre e bronze) e aço inoxidável não magnético. Em termos de deteção, a classe respeitante aos aços inoxidáveis é a que traz mais problemas à indústria farmacêutica, isto porque, para além de serem os contaminantes mais frequentes, são pouco magnéticos e maus condutores. Os contaminantes ferrosos são os que apresentam um sinal mais forte, seguidos dos não ferrosos e dos aços inoxidáveis. Para além do tipo de material do contaminante, o tamanho, a forma e a

orientação do mesmo quando entra no equipamento, também são fatores que influenciam a eficiência do processo de detecção.

A detecção de metais torna-se complicada quando os produtos não contaminados criam um sinal magnético que reage com o equipamento, provocando uma rejeição. Este tipo de produtos são classificados como “molhados”, e são condutivos, tornando necessária uma compensação do equipamento, para que este não rejeite produtos sem metais. Se considerarmos a seta azul presente na Figura 3.42 como o sinal do produto “molhado”, e a caixa cinzenta como o “envelope” de detecção, ao ajustarmos a compensação no equipamento, o envelope irá sofrer uma rotação por forma a englobar o sinal do produto. Assim, tudo o que estiver fora do envelope será detetado, e tudo o que estiver dentro do envelope passará despercebido, e não afetará o mecanismo de detecção do equipamento.

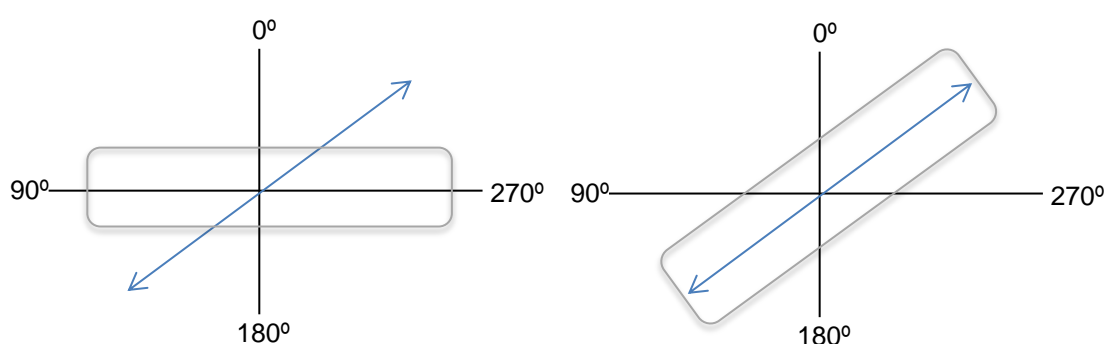


Figura 3.42 - Controlo da compensação do produto

O principal problema da utilização da compensação do produto num detetor de metais é a situação ilustrada na **Figura 3.43**, em que o sinal produzido pelos aços inoxidáveis (setas vermelhas) fica dentro dos limites do “envelope” de detecção e, conseqüentemente, passa despercebido durante o processo de detecção de metais [46]. Uma vez que os principais contaminantes na indústria farmacêutica são aços inoxidáveis, a utilização da compensação do produto deve ser utilizada com a maior precaução.

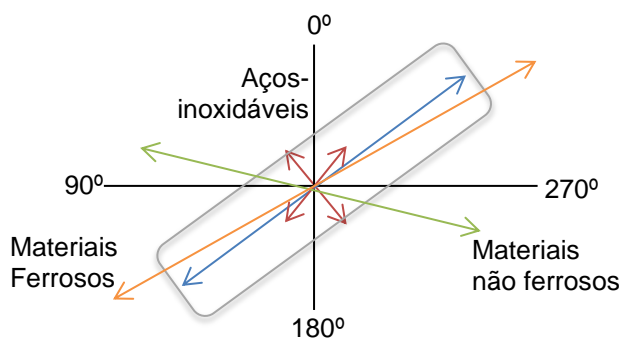


Figura 3.43 - Compensação do produto com sinais dos principais contaminantes metálicos

O modelo do detetor de metais 303 PDM2M é Metalchek 9 do fabricante Lock, vide Figura 3.44. Atualmente este equipamento é utilizado em paralelo com as máquinas de comprimir Killian 303 PT1 e 303 PT4, bem como com o despoeirador Kramer.



Figura 3.44 – Detetor de Metais 303 PDM2M

Nos capítulos 3.8.1, 3.8.2 e 3.8.3 serão descritos os diversos passos da qualificação do detetor de metais 303 PDM2M (*vide* Figura 3.44).

3.8.1 Qualificação de Instalação

- **Identificação**

Para a secção de identificação da QI do detetor de metais 303 PDM2M, seguiu-se o mesmo procedimento que o descrito na secção 3.2.1. Inicialmente, verificou-se se o equipamento continha código interno, e se existiam manuais do fabricante. Por forma a garantir o bom funcionamento do equipamento, verificou-se se a sala tem disponíveis as condições elétricas necessárias. As especificações técnicas do equipamento permitem a utilização da rede elétrica existente na sala.

- **Materiais**

Nesta fase da QI verificou-se a adequabilidade dos materiais de construção, considerando que estes não deveriam ser reativos, aditivos ou absorventes quando em contacto com o produto. Para além disso, deverão ser de fácil higienização por forma a garantir que não ocorre contaminação cruzada de lote para lote, ou sempre que se altere de produto. Foi verificado que as superfícies que podem, porventura, entrar em contacto com o produto são: PVC (das calhas de entrada e de saída da alimentação, e saída à parte para os produtos rejeitados), e alumínio (existente no mecanismo de rejeição). Além da verificação dos materiais de construção que entram em contacto com o produto, verificou-se a existência de todos os

LED's presentes no painel do equipamento (indicadores LED do modo ON do aparelho, da detecção de metal, e de falhas), verificou-se ainda as rodas de ajuste da compensação do produto e de regulação da sensibilidade ao material metálico (estas duas rodas estão presentes no painel frontal do detetor). Verificou-se se existia o interruptor IN/OUT da compensação do produto (localizado junto às rodas referidas anteriormente), se existia a chave de segurança (que permite acesso aos comandos do equipamento), e se existia o suporte metálico do próprio equipamento. Por fim, foi necessário proceder à verificação da existência do mecanismo de rejeição, das calhas de entrada e de saída do produto, da saída segregada do produto contaminado, e ainda se existia possibilidade de ajuste da altura do detetor de metais através de uma braçadeira. Uma vez que todos os pontos referidos estavam conforme os critérios de aceitação, prosseguiu-se com a QI do equipamento.

- **Equipamento**

Após o registo de todas as dimensões do equipamento, determinou-se que a área máxima ocupada pelo mesmo é $0,19 \text{ m}^2$ o que significa que a sala onde este se encontra deverá ter disponível, no mínimo, $0,95 \text{ m}^2$. Atualmente o detetor de metais encontra-se numa sala com $32,2 \text{ m}^2$, pelo que o critério é cumprido.

- **Utilidades**

Esta última fase da QI tem como objetivo a verificação da ligação das utilidades, e das condições ambientais da sala, nomeadamente a temperatura, humidade relativa, classificação face às partículas, e iluminação da mesma. Durante esta qualificação, e utilizando um termo-higrómetro calibrado, registou-se uma temperatura de $20,6^\circ\text{C}$ e uma humidade relativa de 39,1%. Uma vez que os critérios de aceitação pré-definidos referiam que a sala deveria apresentar valores de temperatura e humidade relativa abaixo de 25°C e 50%HR, respetivamente, os valores registados encontram-se em conformidade. Foi verificado que o equipamento se encontra ligado em modo monofásico. Uma vez mais, os valores referentes à classificação face às partículas, e iluminação da sala, foram retirados do relatório das *Salas Limpas* relativo ao ano 2014 da empresa *TradeLabor*.

3.8.2 Qualificação de Operação

- **Procedimentos**

A primeira etapa da QO tem como objetivo a verificação da existência dos procedimentos de limpeza, manutenção preventiva, e de utilização do detetor de metais 303 PDM2M. Uma vez que todos os procedimentos existem e estão disponíveis para os operadores, registaram-se os códigos respetivos, e prosseguiu-se com a qualificação.

- **Operação**

Neste ponto verifica-se as características técnicas do equipamento, e o funcionamento de operação genérico do mesmo. Assim, inicialmente ligou-se diretamente o equipamento à rede elétrica da sala (tomada) por forma a verificar que este funcionava, e seguidamente desligou-se. Depois de se verificar que o equipamento se ligava e desligava assim que estava ligado ou desligado à tomada, respetivamente, verificou-se o funcionamento da roda de regulação de compensação do produto, e a roda de ajuste da sensibilidade do equipamento ao material da alimentação. Procedeu-se ainda à verificação do funcionamento do interruptor IN/OUT da compensação do produto conforme o esperado, e ainda se todas as luzes sinalizadoras de atividade (LED's presentes no painel frontal do equipamento) funcionavam. Por fim verificou-se o funcionamento correto do mecanismo de rejeição, isto é, qualquer material contaminado com metal deverá ser detetado, e encaminhado para a saída de comprimidos rejeitados.

Em termos das características técnicas do detetor de metais, procedeu-se ao registo da largura de entrada de materiais (10 cm) e da altura da mesma (2,5 cm). Estas duas medidas são importantes, na medida em que afetam a passagem do material no equipamento e, consequentemente, estão relacionadas com a velocidade de passagem do material e respetiva deteção. Por fim, registou-se a atual inclinação do equipamento, 24°. Todos os pontos verificados encontram-se de acordo com o critério de aceitação e, consequentemente, é possível prosseguir para a última etapa de qualificação, a QP.

3.8.3 Qualificação Performance

Antes de iniciar a QP do detetor de metais procedeu-se à elaboração de uma análise de risco FMEA, para avaliar o impacto que as variáveis do equipamento possam ter na qualidade do produto final, e assim, determinar quais os parâmetros que possam avaliar o desempenho dos equipamentos na respetiva qualificação performance. Uma vez mais, salienta-se que não estão contemplados, nesta análise, os riscos provenientes de causas externas intempestivas (como o corte de energia elétrica e quebra mecânica). Na Tabela 3.37 encontra-se representada a análise de risco efetuada, e consequentemente, a potencial falha na qualidade do produto final devido a variáveis do detetor de metais. Uma vez que o detetor de metais se encontra atualmente em utilização, a QP do mesmo poderia ser retrospectiva, no entanto, não existem registos/ dados históricos suficientes para que se pudesse tirar uma conclusão acerca do desempenho do mesmo. Assim, a última fase de qualificação não será retrospectiva.

Tabela 3.37 - Análise de risco FMEA para Detetor de Metais 303 PDM2M

	Potenciais falhas	S	Causas Prováveis	O	Controlos atuais	D	RPN
Detetor de Metais	Presença de partículas metálicas	4	O nível de sensibilidade do equipamento não é o mais adequado	3	Determinação do nível de sensibilidade mínimo com uso de padrões	3	36
			Velocidade de passagem dos comprimidos excessiva	3	Determinação da velocidade de passagem máxima e mínima considerando as dimensões da abertura do equipamento	3	36
			Mau funcionamento do mecanismo de rejeição	2	Verificação do funcionamento do equipamento para os vários tipos de contaminantes que possam existir ao longo do processo	4	32

A falha potencial destacada está relacionada com a presença de partículas metálicas. Se algum produto tiver presença destes contaminantes fica automaticamente não conforme, e será rejeitado. Desta forma, é importante garantir que este equipamento funciona corretamente, rejeitando automaticamente produtos contaminados com metal. Por forma a averiguar esta falha potencial, proceder-se-á à determinação do nível de sensibilidade mínimo de trabalho através de um estudo com padrões, à determinação da velocidade de passagem máxima e mínima para que o equipamento consiga rejeitar a tempo o produto não conforme, e por fim irá ser efetuado um estudo com várias amostras de vários tamanhos e pesos (provenientes de equipamentos e utensílios utilizados ao longo dos vários processos existentes no setor FSO3), verificando se o equipamento rejeita os comprimidos contaminados, e não rejeita os comprimidos que estão conforme as especificações.

3.8.4 Resultados e Discussão

Inicialmente procedeu-se à determinação do nível de sensibilidade a que o equipamento deveria trabalhar, por forma a rejeitar todos os metais que possam existir ao longo de todo o processo de fabrico. Para isso efetuaram-se várias passagens com os três padrões existentes (vide Figura 3.45), diminuindo o nível de sensibilidade do detetor de metais até se atingir o nível em que algum dos padrões não fosse rejeitado.



Figura 3.45 - Padrões existentes para o detetor de metais

A partir desse momento fica determinado a partir de que valor de sensibilidade deverá ser utilizado, aquando do funcionamento do detetor de metais. Desde que o equipamento estivesse com um nível de sensibilidade entre 9 e 10, garante-se que os padrões são detetados pelo equipamento e rejeitados. Uma vez determinado o nível de sensibilidade mínimo, as amostras contaminadas com metais (vide Figura 3.46) deverão ser todas rejeitadas a essa sensibilidade.



Figura 3.46 - Amostras de contaminantes utilizados

As amostras de metais utilizadas foram recolhidas ao longo das várias etapas processuais no setor FSO3, como por exemplo, das malhas dos tamises do tamisador e da compactadora, entre outros. Verificou-se que todas as amostras contaminadas foram rejeitadas pelo equipamento, no nível mínimo de sensibilidade anteriormente determinado. Para além de amostras contaminadas, procedeu-se igualmente à passagem de placebos sem qualquer tipo de metal, por forma a averiguar se estes passavam no equipamento sem que este ligasse o mecanismo de rejeição. Tal como seria de esperar, os placebos não foram rejeitados. Mesmo com o aumento de velocidade (aumentando a distância a que cai um comprimido), o detetor rejeitou todas as amostras contaminadas.

Por fim, determinou-se o tempo de reação de deteção e rejeição do equipamento, ou seja, determinou-se a velocidade a que o material deverá passar pela abertura do detetor de metais por forma a que o mesmo consiga, a tempo, detetar o metal contaminante. Segundo o manual do fabricante, a velocidade máxima de passagem de um material deverá ser 2,4 m/min por cada mm da altura da passagem (altura da abertura da entrada de materiais), e a velocidade mínima de passagem 0,036 m/min por cada mm da altura de passagem. Assim, e considerando as medidas representadas na Figura 3.47, determinou-se uma velocidade máxima de passagem de 60 m/min e mínima de 0,9 m/min. Desde que os comprimidos entrem

no equipamento a uma velocidade compreendida entre o intervalo calculado neste ensaio, o detetor de metais consegue detetar o metal e rejeitá-lo. Caso a velocidade ultrapasse o limite máximo, nada garante que o equipamento consegue detetar e rejeitar, a tempo, o contaminante. Segundo o fabricante, dentro deste intervalo de velocidades, o nível de sensibilidade é virtualmente constante, fora deste intervalo a sensibilidade do detetor de metais é reduzida.

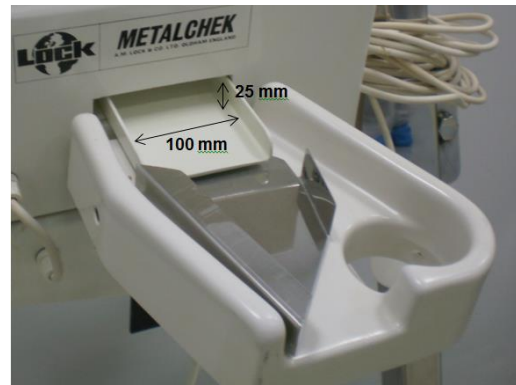


Figura 3.47 - Medidas da passagem de materiais

Tendo em conta que todos os resultados obtidos se encontram de acordo com os critérios de aceitação, considera-se que o equipamento se encontra corretamente instalado, a operar de acordo com os requisitos estabelecidos, e com o desempenho pretendido. Deste modo as QI, QO e QP do detetor de metais 303 PDM2M encontram-se efetuadas e em conformidade e, consequentemente, o equipamento encontra-se apto a funcionar e, portanto, qualificado.

Para mais pormenores da QI, QO e QP do Detetor de Metais 303 PDM2M, encontra-se o respetivo relatório no Anexo A.9.

Conclusões e Trabalho Futuro

Nos dias de hoje, as indústrias farmacêuticas necessitam de validar todos os processos que possam ter impacto na qualidade do produto final e, para isso, é necessário que os equipamentos existentes/utilizados, nesses processos, estejam previamente qualificados. A qualificação de um equipamento assegura que o mesmo é capaz de operar, consistentemente, dentro de limites pré-estabelecidos, garantindo que o medicamento é produzido em conformidade e que, conseqüentemente, terá o desempenho pretendido no paciente.

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento e execução dos protocolos QI, QO e QP dos principais equipamentos existentes no setor FSO3, e concluir acerca do estado de qualificação dos mesmos. A execução dos protocolos QI, QO e QP permitirá aos Laboratórios Atral, do grupo AtralCipan, demonstrar, de forma documentada, a conformidade dos equipamentos principais existentes no setor FSO3, assegurando e garantindo a qualidade de todos os produtos acabados e a *compliance* com os requisitos legais. É de ressaltar que aquando da aquisição/construção destes equipamentos não existiam requisitos legais que obrigassem à execução da QI, QO e QP.

Na Tabela 4.1, encontra-se resumido o trabalho efetuado ao longo dos últimos 6 meses na secção de Garantia da Qualidade dos Laboratórios Atral. À exceção da máquina de blisteragem 308 PBL3, todos os protocolos QI, QO e QP elaborados foram executados e terminados. Os principais equipamentos do setor FSO3 encontram-se atualmente funcionais, a operar corretamente e portanto, qualificados.

Para trabalho futuro, a última fase de qualificação da máquina de blisteragem 308 PBL3 deverá ser concluída. Uma vez que, por motivos de agenda de produção do setor FSO3, não foi efetuada a qualificação da máquina de enchimento de cápsulas 303 PZ1, sugere-se que a mesma seja efetuada assim que possível. Por forma a garantir a conformidade de todos os produtos produzidos nos Laboratórios Atral, seria recomendável estender as qualificações dos equipamentos para os restantes setores de produção, tanto para os equipamentos já existentes, como para futuras aquisições.

Uma vez que durante o desenvolvimento do presente trabalho foi efetuada uma análise de risco FMEA, por forma a salientar os parâmetros que têm influência/impacto na qualidade do produto final, sugere-se que sejam efetuadas análises de risco dos equipamentos para os restantes setores de produção. Por fim, propõe-se que se representem os controlos estatísticos

dos processos existentes no setor FSO3, por forma a detetar e corrigir, atempadamente, quaisquer tendências anómalas que possam existir.

Tabela 4.1- Resumo do trabalho efetuado

 Qualificação de Equipamentos do FSO3	Qualificação Instalação e Operação		Dados estatísticos e Cartas de Controlo		Análise de Risco FMEA	Qualificação Performance	
	Protocolo	Relatório	Excel	Gráfico	Relatório	Protocolo	Relatório
Tamisador Russell Sieve 303 SG10M	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Compactadora 303 PC3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Misturador Bicónico 303 PS11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Máquina de Comprimir Killian 303 PT1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Máquina de Comprimir Killian 303 PT4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bacias de Revestimento 303 PD9 e 303 PD12	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Máquina de Blisteragem Marchesini 308 PBL3	✓	✓	✓	✓	✓	Por acabar	Por acabar
Detetor de Metais 303 PDM2M	✓	✓	-	-	✓	✓	✓
Friabilómetro Erweka 303 DI9	Já existia	✓	N/A	N/A	N/A	✓	✓

Referências Bibliográficas

- [1] AtralCipan, “História do Grupo AtralCipan.” [Online]. Available: <http://www.atral.pt/index.asp?mn=historia>. [Accessed: 27-Oct-2014].
- [2] PHARMAPORTUGAL, “Indústria Farmacêutico: um sector estratégico,” *Brochura PharmaPortugal*, 2012. [Online]. Available: <http://www.apifarma.pt/apifarma/OrgInterna/comissoes/cepe/Documents/BrochuraPharmaPortugal-Site17122012.pdf>. [Accessed: 11-Nov-2014].
- [3] I. Marcelino, “Conheça as empresas as farmacêuticas que mais apostam nas exportações. Quem é quem na Industria Farmacêutica,” *Diário Económico*, pp. 4–5, 2012.
- [4] British Standart, “EN ISO 9000: Quality management systems – Fundamentals and vocabulary.” pp. 7–8, 2000.
- [5] World Health Organisation, “Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials,” *Good manufacturing practices and inspection*, vol. 2. pp. 16–17, 2007.
- [6] European Commission, “EU Guidelines for Good Manufacturing Praticice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Chapter 1 - Pharmaceutical Quality System,” vol. 4, no. January 2013. pp. 1–8.
- [7] S. Asotra, A. Cossin, and A. Yacobi, “Costs of Failure in Product Quality,” *Pharm. Technol.*, vol. 36, no. 4, pp. 110–118, 2012.
- [8] G. Rosenberg, *A ISO 9001 na Indústria Farmacêutica: uma abordagem das boas práticas de fabricação*, E-Papers. 2000, pp. 35–40.
- [9] P. Brhlikova, I. Harper, and A. Pollock, “Good Manufacturing Practice in the Pharmaceutical Industry,” 2008.
- [10] PIC/S, “Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part.I,” 2014.
- [11] International Electrotechnical Commission, “ISO/IEC Guide 51: Safety aspects – Guidelines for their inclusion in standards.” pp. 5–6, 2013.
- [12] S. De Caris, M. Bellentani, B. Fricano, C. Bestetti, M. Silvestri, and B. Testoni, “ISPE - Risk-Based Equipment Qualification: A User/Supplier Cooperative Approach,” vol. 27, no. 3, pp. 1–12, 2007.
- [13] V. Molak, *Fundamentals of Risk Analysis and Risk Management*. 1997, pp. 15–24.
- [14] Comissão Europeia Direcção-Geral das empresas e da indústria, “Eudralex - Gestão de Riscos de Qualidade,” vol. 4, no. 20, pp. 1–26, 2008.

- [15] ICH Harmonised Tripartite Guideline, "Quality risk management Q9," 2005.
- [16] D. W. Vincent and B. Honeck, "Risk Management Analysis Techniques For Validation Programs," *J. Valid. Technol.*, vol. 10, no. 3, pp. 235–251, 2004.
- [17] J. Botet, "Quality Risk Analysis : Value for Money in the Pharmaceutical Industry," in *Risk Management - Current Issues and Challenges*, InTech, 2012, pp. 387–410.
- [18] ICH Harmonised Tripartite Guideline, "Pharmaceutical development Q8(R2)," 2009.
- [19] J. N. Sangshetti, M. Deshpande, Z. Zaheer, D. B. Shinde, and R. Arote, "Quality by design approach: Regulatory need," *Arab. J. Chem.*, p. 14, Feb. 2014.
- [20] A. S. Rathore and H. Winkle, "Quality by design for biopharmaceuticals," *Nat. Am. Inc.*, vol. 27, no. 1, 2009.
- [21] K. Sumit, T. Shikha, T. Deepika, and B. Ashish, "A Quantitative Approach for Pharmaceutical Quality by Design Patterns," *Inven. Rapid Pharm Anal. Qual. Assur.*, vol. 2012, no. 4, pp. 1–8, 2012.
- [22] C. Gausepohl and P. Mukherji, "11.I In-process control," *GMP Manual (UP07)*. [Online]. Available: http://www.gmp-publishing.com/media/files/logfiles/Reading_Sample_11.I_In-process_control.pdf. [Accessed: 21-Oct-2014].
- [23] Comissão Europeia Direcção-Geral das empresas e da indústria, "Versão Final do Anexo 15 do Manual da UE de Boas Práticas de Fabrico - Qualificação e Validação," pp. 1–11, 2001.
- [24] G. Amer, "Validation and Change Control," *Valid. Technol.*, vol. 5, pp. 302–309, 1999.
- [25] H. Aleem, Y. Zhao, S. Lord, T. McCarthy, and P. Sharratt, "Pharmaceutical process validation: an overview," *J. Process Mech. Eng.*, vol. 217, no. 2, pp. 141–151, Jan. 2003.
- [26] R. A. Nash and A. H. Wachter, *Pharmaceutical Process Validation*, 3rd ed., vol. 129. 2003, pp. 479–499.
- [27] L. Nandhakumar, G. Dharmamoorthy, S. Rameshkumar, and S. Chandrasekaran, "An overview of pharmaceutical validation: quality assurance view point," *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, vol. 1, no. 4, pp. 1003–1014, 2011.
- [28] Z. L. Pereira and J. G. Requeijo, "Capítulo 6 - Abordagem Tradicional do controlo Estatístico do Processo," in *Qualidade: Planeamento e Controlo Estatístico de Processos*, 2008, pp. 347–413.
- [29] International Organization for Standardization, "ISO 8258 - Shewhart control charts." p. 36, 1991.
- [30] A. Lima, J. Lima, J. Alencar, J. Soares-Sobrinho, L. Lima, and P. Rolim-Neto, "Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica," *Rev. Ciências Farm. Básica e Apl.*, vol. 27, no. 3, pp. 177–187, 2006.
- [31] L. N. Prista, A. C. Alves, and R. M. Morgado, *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica vol.1*, 4th ed. 1992, pp. 777–784.
- [32] European Pharmacopoeia, *Friability of uncoated tablets*, 1st ed., vol. 7. 2011, p. 266.

- [33] L. N. Prista, A. C. Alves, R. M. Morgado, and J. S. Lobo, *Tecnologia Farmacêutica*, 8th ed. Fundação Calouste Gulbenkian, 2011, p. 786.
- [34] M. E. Aulton and K. M. G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics - The design and manufacture of medicines*, 4th ed. 2013, p. 910.
- [35] S. Wennerstrum, "Ten things you need to consider when choosing and installing a roller press system," *Powder Bulk Eng. Mag.*, no. February, 2000.
- [36] D. M. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2nd ed. 2005, p. 624.
- [37] Y. Teng, Z. Qiu, and H. Wen, "Systematical approach of formulation and process development using roller compaction," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 73, pp. 219–229, Oct. 2009.
- [38] L. Felton, *Remington: Essentials of Pharmaceutics*. Pharmaceutical Press, 2013, p. 783.
- [39] A. S. Rana and S. L. H. Kumar, "Manufacturing defects of tablets - a review," *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 3, no. 6, pp. 200–206, 2013.
- [40] L. V. Allen and H. C. Ansel, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 10th ed. 2014, p. 809.
- [41] M. A. Shipar, A. Wadhwa, C. Varughese, N. Kaur, and N. Thayaparan, "Pharmaceutical coating project," *Toronto Institute of Pharmaceutical Technology*. Toronto Institute of Pharmaceutical Technology, pp. 1–27, 2014.
- [42] S. Augsburger, Larry L. Hoag, *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets Volume 1*, 3rd ed. 2008, p. 631.
- [43] R. Pilchik, "Blister Packaging, Part I - Rationale and Materials," *Pharm. Technol.*, no. November, pp. 68–78, 2000.
- [44] R. Pilchik, "Blister Packaging , Part II - Machinery and Assembly," *Pharm. Technol.*, no. December, pp. 56–60, 2000.
- [45] Jorner Machinery Co. LTD, "The Differences Between Thermoforming and Cold Forming Blister Pack," 2014. [Online]. Available: <http://www.chinajiangnan.com/the-differences-between-thermoforming-and-cold-forming-blister-pack>. [Accessed: 04-Mar-2015].
- [46] Mettler Toledo Safeline Ltd., "Reduction of Metal Contamination - Building an Effective Programme." p. 65, 2007.



Anexos

A.1. Tabela dos índices das Cartas de Controle do Processo (retirada de [28])

Factores para construção das cartas de controle de variáveis														
Dimensão Amostra n	Carta da Média					Carta do Desvio Padrão					Carta da Amplitude			
	Factores Limites Controle					Factores Linha Central					Factores para Limites de Controle			
	A	A ₂	A ₃	d ₂	- c ₄	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	d ₃	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
2	2,121	1,881	2,659	1,128	0,7979	0	3,267	0	2,606	0,853	0	3,686	0	3,267
3	1,732	1,023	1,954	1,693	0,8862	0	2,568	0	2,276	0,888	0	4,358	0	2,574
4	1,500	0,729	1,628	2,059	0,9213	0	2,266	0	2,088	0,880	0	4,698	0	2,282
5	1,342	0,577	1,427	2,326	0,9400	0	2,089	0	1,964	0,864	0	4,918	0	2,114
6	1,225	0,483	1,287	2,534	0,9515	0,030	1,970	0,029	1,874	0,848	0	5,078	0	2,004
7	1,134	0,419	1,182	2,704	0,9594	0,118	1,882	0,113	1,806	0,833	0,204	5,204	0,076	1,924
8	1,061	0,373	1,099	2,847	0,9650	0,185	1,815	0,179	1,751	0,820	0,388	5,306	0,136	1,864
9	1,000	0,337	1,032	2,970	0,9693	0,239	1,761	0,232	1,707	0,808	0,547	5,393	0,184	1,816
10	0,949	0,308	0,975	3,078	0,9727	0,284	1,716	0,276	1,669	0,797	0,687	5,469	0,223	1,777
11	0,905	0,285	0,927	3,173	0,9754	0,321	1,679	0,313	1,637	0,787	0,811	5,535	0,256	1,744
12	0,866	0,266	0,886	3,258	0,9776	0,354	1,646	0,346	1,610	0,778	0,922	5,594	0,283	1,717
13	0,832	0,249	0,850	3,336	0,9794	0,382	1,618	0,374	1,585	0,770	1,025	5,647	0,307	1,693
14	0,802	0,235	0,817	3,407	0,9810	0,406	1,594	0,399	1,563	0,763	1,118	5,696	0,328	1,672
15	0,775	0,223	0,789	3,472	0,9823	0,428	1,572	0,421	1,544	0,756	1,203	5,741	0,347	1,653
16	0,750	0,212	0,763	3,532	0,9835	0,448	1,552	0,440	1,526	0,750	1,282	5,782	0,363	1,637
17	0,728	0,203	0,739	3,588	0,9845	0,466	1,534	0,458	1,511	0,744	1,356	5,820	0,378	1,622
18	0,707	0,194	0,718	3,640	0,9854	0,482	1,518	0,475	1,496	0,739	1,424	5,856	0,391	1,608
19	0,688	0,187	0,698	3,689	0,9862	0,497	1,503	0,490	1,483	0,734	1,487	5,891	0,403	1,597
20	0,671	0,180	0,680	3,735	0,9869	0,510	1,490	0,504	1,470	0,729	1,549	5,921	0,415	1,585
21	0,655	0,173	0,663	3,778	0,9876	0,523	1,477	0,516	1,459	0,724	1,605	5,951	0,425	1,575
22	0,640	0,167	0,647	3,819	0,9882	0,534	1,466	0,528	1,448	0,720	1,659	5,979	0,434	1,566
23	0,626	0,162	0,633	3,858	0,9887	0,545	1,455	0,539	1,438	0,716	1,710	6,006	0,443	1,557
24	0,612	0,157	0,619	3,895	0,9892	0,555	1,445	0,549	1,429	0,712	1,759	6,031	0,451	1,548
25	0,600	0,153	0,606	3,931	0,9896	0,565	1,435	0,559	1,420	0,708	1,806	6,056	0,459	1,541

Para $n > 25$

$$A = \frac{3}{\sqrt{n}} \quad A_3 = \frac{3}{c_4 \sqrt{n}} \quad c_4 = \frac{4(n-1)}{4n-3} \quad B_3 = 1 - \frac{3\sqrt{1-c_4^2}}{c_4} \quad B_4 = 1 + \frac{3\sqrt{1-c_4^2}}{c_4} \quad B_5 = c_4 - 3\sqrt{1-c_4^2} \quad B_6 = c_4 + 3\sqrt{1-c_4^2}$$

Figura 6.1 - Factores para construção das cartas de controle de variáveis

A.2. Relatórios da QI, QO e QP do Tamisador 303SG10M